

Deininger, Eduard

Disbui QU Mainz

1989

Aus der Neurochirurgischen Klinik der
Johannes-Gutenberg-Universität
Mainz

(Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. A. Perneczky)

ZEIT-WIRKUNGSBEZIEHUNG VON DEXAMETHASON
BEIM KÄTELÄSION INDUZIERTEN
HIRNÖDEM DER RATTE

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von
Eduard Deininger

aus Pähres

Mainz 1989

Dekan: Prof. Dr. med. M. Thelen

1. Gutachter: Prof. Dr. med. G. Meinig

2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Schürmann

Tag der Promotion: 19. Juli 1989

Meinen Eltern
und
Margit

Meinen Eltern
und
Margit

Meinen besonderen DANK möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Schürmann, Herrn Prof. Dr. Meinig, Herrn Dr. Deisenroth und Herrn Khalifa aussprechen, die mir mit der besonders aktuellen Themenstellung und Unterstützung bei der Durchführung und Auswertung des Versuchs hinsichtlich der so wichtigen Kontinuität des vorhandenen Tiermodells in stets hilfsbereiter und wirkungsvoller Art die Arbeit in der vorliegenden Form ermöglichten.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554422_0041

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

1	<u>E i n l e i t u n g</u>	1
1.1	Epidemiologie und Klassifizierung	1
1.2	Pathophysiologie des Hirnödems	1
1.3	Experimentelles Hirntrauma und Corticoide	2
1.4	Klinische Traumastudien und Corticoide	4
1.5	Fragestellung und Modell	6
2	<u>M a t e r i a l u n d M e t h o d e</u>	7
2.1	<u>Versuchsaufbau</u>	7
2.1.1	Glucocorticoid Dexamethason	7
2.1.2	Dosierung des Dexamethasons	10
2.1.3	Zeitplan der Dexamethasonapplikation, Läsion und Tötung	11
2.1.4	Prüfbogen	14
2.1.5	Analyse der Testsubstanz Dexamethason	14
2.2	<u>Versuchstechnik</u>	15
2.2.1	Analgesie und Läsion	15
2.2.2	Technisches Gerät	16
2.2.3	Verarbeitung der Rattenhirne	17
2.3	<u>Versuchstiere</u>	18
2.3.1	Allgemeines: Herkunft, Ernährung, Markierung	19
2.3.2	Geschlecht	20
2.3.3	Läsionsseite und Platzierung	21
2.3.4	Körpergewicht	23
2.3.5	Hirntrockengewichte/Schnittfehler	25
2.4	<u>Statistik</u>	29
2.4.1	Boxplott-Methode	29
2.4.2	Berechnungsformeln	30
2.4.3	Statistische Tests	32
2.4.4	Statistische Ergebnisse	33

	Seite
3 <u>E r g e b n i s s e</u>	35
3.1 <u>Zeitabhängige eigene Ödemdaten</u>	35
3.1.1 Kompensiertes Feuchtgewicht	35
3.1.2 (Relative) Kompensierte Schwellung	36
3.1.3 Differenz Wassergehalt	39
3.2 <u>Zeitabhängige eigene Natriumwerte</u>	40
3.2.1 (Relative) Natriumwerte	40
3.2.2 Natriumdifferenz	42
3.3 <u>Zeitabhängige eigene Kaliumwerte</u>	43
3.3.1 (Relative) Kaliumwerte	43
3.3.2 Kaliumdifferenz	46
4 <u>D i s k u s s i o n</u>	47
4.1 <u>Zeitabhängige, literaturergänzte Ödemdaten</u>	47
4.1.1 Kompensiertes Feuchtgewicht	47
4.1.2 (Relative) Kompensierte Schwellung	49
4.1.3 Differenz Wassergehalt	51
4.2 <u>Zeitabhängige, literaturergänzte Natriumwerte</u>	52
4.2.1 (Relative) Natriumwerte	52
4.2.2 Natriumdifferenz	54
4.3 <u>Zeitabhängige, literaturergänzte Kaliumwerte</u>	55
4.3.1 (Relative) Kaliumwerte	56
4.3.2 Kaliumdifferenz	58
4.4 <u>Zusammenfassende Wertung und Aussicht</u>	60
5 <u>Z u s a m m e n f a s s u n g</u>	63
6 <u>L i t e r a t u r</u>	64
Lebenslauf	



1 E i n l e i t u n g

1.1 Epidemiologie und Klassifizierung

In Deutschland fallen jährlich ca. 200.000 Schädel-Hirn-Traumen an, von denen mehr als die Hälfte aus Unfällen im Straßenverkehr resultieren [48]. Übermäßiger Alkoholgenuß stellt den wesentlichsten ätiologischen Faktor dar. Unterschieden werden Schädel-Hirn-Traumen prinzipiell nach offenen und geschlossenen Verletzungen, bzw. Commotio und Contusio cerebri. Tönnis und Loew [63] haben schon 1968 die Schädel-Hirn-Traumen, je nach Dauer der klinischen Symptomatik und Art und Umfang der Restbeschwerden, in 4 Schweregrade eingeteilt. Für die akute Phase sind inzwischen praktikablere Einstufungsskalen, wie die Glasgow-Coma-Scale, hinzugekommen, in der zerebrale Leistungen graduell abgestuft und nach Punkten bewertet werden [48].

1.2 Pathophysiologie des Hirnödems

Die wichtigsten Hirnödemsursachen sind Hirntumore, Abszesse, Apoplexien, Schädel-Hirn-Traumen u.a. (Übersichten bei [37, 54]. Alle diese Krankheitsbilder führen zum Hirnödem mit der Gefahr eines erhöhten Hirndruckes bis hin zur Einklemmung im Tentoriumsschlitz und Foramen magnum [18, 37, 38, 54]. Zwei wesentliche Hirnödemformen werden beschrieben: Das vasogene und zytotoxische Hirnödem (Übersicht bei Meyr [54]). Abb. 1 [38] zeigt oben links den Normalzustand, rechts die ödematöse Schwellung der Astroglia beim zytotoxischen Ödem (vornehmlich Ischämie); (die Endothelbrücken - tight junctions - sind noch nicht eröffnet, so daß keine Flüssigkeit in den Extrazellulärraum eindringen kann) und unten links das vasogene Hirnödem mit Öffnung der Endothelbrücken. Bei dieser für das Schädel-Hirn-Trauma (mechanischer Druck) relevantesten Ödemform kann zellfreies Plasmafiltrat in den Extrazellulärraum eindringen und den intrakraniellen Druckanstieg hervorrufen [38].

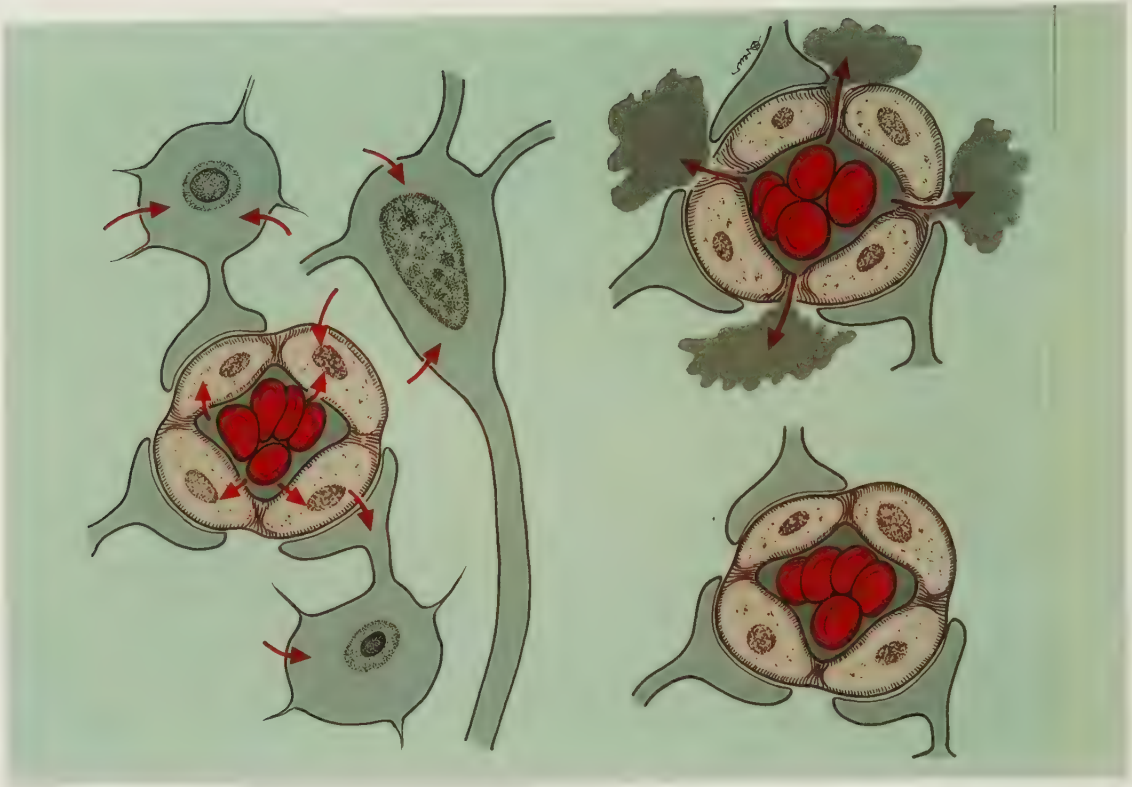


Abb. 1: Zytotoxisches und vasogenes Hirnödem [38]

1.3 Experimentelles Hirntrauma und Corticoide

Bei der Mehrzahl der Tierexperimente (Übersichten bei [9, 25, 26]) zeigen Meßparameter eine günstige Corticosteroid-Wirkung. Oft sind aber Verletzungsmechanismus und Meßwerte nicht auf klinische Hirnverletzungen übertragbar. Auch sind die Ergebnisse trotz ähnlichem Modell und vergleichbarer Therapie häufig gegensätzlich (z.B. [8, 15, 19]).

Die meisten experimentellen Arbeiten, die positive Cortisonwirkungen belegen, verabreichen das Cortison häufig schon vor dem Trauma [13, 17, 25, 26]. Nur in wenigen Tierversuchen wurde der Nachweis erbracht, daß auch positive Wirkungen hinsichtlich der Besserung der Letalität und Minderung der Ödementwicklung bei niedrigeren Dosen und posttraumatischem Therapiebeginn ab 5 Minuten nach Trauma zu erwarten sind [15, 24, 26, 40, 44, 53].

Dem entsprechen Beobachtungen von Gefäßerweiterung und Durchblutungsbesserung unter Corticoiden bei spinalem Trauma [35, 71]; allgemein werden nach mechanischen Hirn- und Spinaltraumen, die in den letzten Jahren durch definierte Fallgewichtshöhen besser vergleichbar wurden, neben Verringerung von Wasseraufnahme und neurologischer Störung [36] auch Besserungen von histologischem Befund [8], Elektrolytveränderungen [35, 71], besonders weniger Kalziumeinstrom in die Zelle ("Kalziumantagonismus") [8] und Schutz der elektrophysiologischen (Membran-)Funktion beschrieben [33, 34, 71]. Diese Erfolge werden überwiegend mit hohen Initialdosen der beiden eingesetzten Steroide Dexamethason (3 - 15 mg/kg) und Methylprednisolon (15 - 30 mg/kg) erzielt [13, 26, 54]. Allen Arbeiten ist auch gemeinsam, daß positive Corticoideffekte nur bei Therapiebeginn unmittelbar nach Trauma (meist innerhalb 5 - 15 min) nachweisbar sind; bei Therapiebeginn später als 3 - 6 h nach Trauma werden bisher nirgends Erfolge beschrieben [15, 26, 54].

An all den Experimenten läßt sich weder eine klare Optimaldosis ablesen noch der Zeitpunkt bestimmen, bis zu dem eine Cortisontherapie möglicherweise noch Sinn hat.

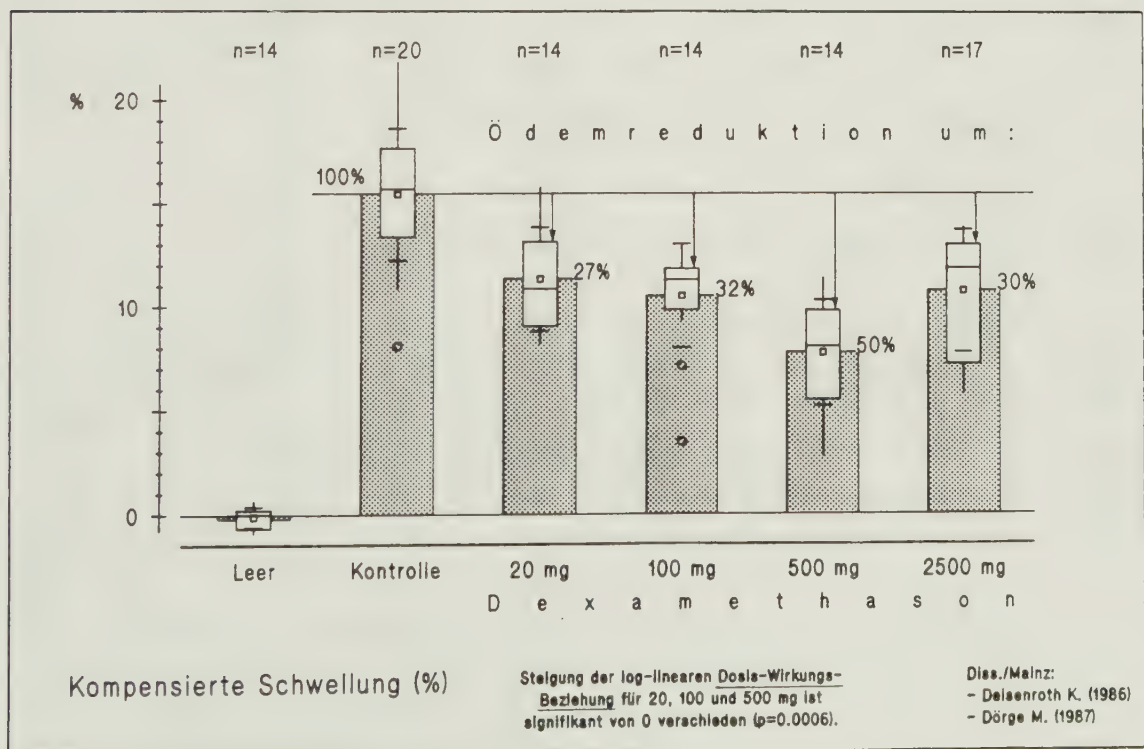


Abb. 2: Dosis-Wirkungsbeziehung von Dexamethason [13, 17]

Daher wurde in jüngsten Untersuchungen bei Ratten am Kälteläsion induzierten Hirnödem eine Dosis-Wirkungsbeziehung (Optimaldosis) erstellt (Abb. 2).

Abb. 2 zeigt verschieden hohe Ödemreduktionen durch verschieden hohe prätraumatische Cortisondosen: Als Optimaldosis wurden klar 500 mg Dexamethason eruiert [13], die das Hirnödem auf die Hälfte senken. Noch höhere Dosen (2500 mg Dexamethason) sind nicht mehr von Nutzen [17].

Diese Ergebnisse werden bestätigt durch experimentelle Untersuchungen ganz anderer Notfallindikationen: Septischer Schock [14, 16, 41], Hämorrhagischer Schock [1, 2], aber auch Schädel-Hirn-Trauma [36]. Diese Literatur, die sich mit solchen ultrahohen Dosen befaßt und mit konventionellen Dosen vergleicht, läßt zusammenfassend den Schluß zu, daß, bezogen auf humane Dosen von Dexamethason, bei ca. 500 mg optimale Wirkungen zu verzeichnen sind, während ab ca. 1000 mg mit wieder nachlassenden oder gar schädlichen Wirkungen zu rechnen ist [17].

Eine Folgeuntersuchung am gleichen Modell belegt die Wirkung von posttraumatischen (10 Minuten) Dexamethasonsdosen [54] : 500 mg Dexamethason reduzieren das Ödem immernoch um 28%. Hieraus leitet sich die Fragestellung der vorliegenden Arbeit ab (Siehe Kapitel 1.5: Fragestellung und Modell): Wie lange nach Trauma hat eine experimentelle Initialdosis von Cortison noch Sinn?

1.4 Klinische Traumastudien und Corticoide

Die Aussagekraft aller vorhandenen klinischen Studien muß wegen erheblicher methodischer Einwände sehr kritisch betrachtet werden [26]. Natürlich spielt in diesem Zusammenhang der sehr gestiegene Standard (BGA/FDA) bei klinischen Prüfungen eine wichtige Rolle. Im wesentlichen gilt für alle klinischen Studien, sei ihr Ausgang positiv [20, 21, 26, 29, 30, 31, 46, 47] oder negativ [6, 7, 11, 12,

28, 42] hinsichtlich des Cortisons, daß das Patientengut eine Orientierung auf zu schweren, primären Hirnschaden hatte. Durchwegs zu niedrige Patientenzahlen und Heterogenität hinsichtlich Alter oder Zusammensetzung der Patienten lassen kaum eine Antwort auf die in Rede stehende Fragestellung erwarten [15]. Ein zu später Cortisoneinsatz und zu niedrige Dosen (max. bis 100 mg Dexamethason) tun ein übriges, weshalb entsprechende Cortisonwirkungen beim Schädel-Hirn-Trauma klinisch bisher überzeugend nie nachgewiesen werden konnten.

In Ansätzen lassen sich natürlich auch klinisch positive Wirkungen erkennen. Stellvertretend für einige solche (Überblick bei [15]) sei die "Mortalitätsrate bis 6 Monate" aus der Arbeit von Braakman [7] beschrieben (Abb. 3).

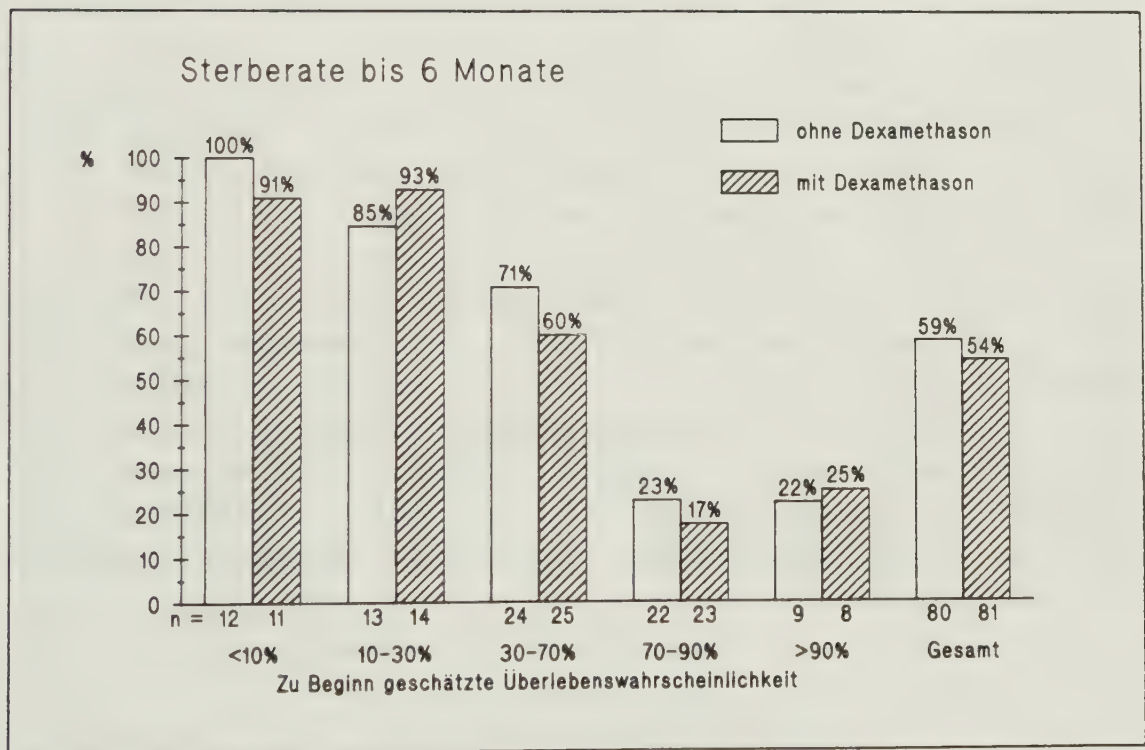


Abb. 3: Positive Ansätze von klinischen Dexamethasonwirkungen in der Doppelblindstudie von Braakman [7], vornehmlich bei Patienten mit 30 - 70 %iger Überlebenswahrscheinlichkeit

Abb. 3 zeigt beim Gesamtkollektiv eine Tendenz zu positiven Cortisonwirkungen und bei Einengung des Patientengutes auf mittelschwere Traumen (Überlebenswahrscheinlichkeit 30 - 70%) ergeben sich explorativ sogar deutlichere Wirkungen [15, 26].

Unter Vermeidung o.g. Fehler der bisherigen Studien und Berücksichtigung der daraus resultierenden Prüfbedingungen lassen sich positive Dexamethasonwirkungen möglicherweise auch klinisch nachweisen.

1.5 Fragestellung und Modell

Wie in Kapitel 1.3 "Experimentelles Hirntrauma und Corticoide" schon angedeutet, ist nach wie vor die Frage offen, wie lange nach Trauma eine initiale Cortisonapplikation noch Sinn hat. Voraussetzung hierfür ist die Arbeit von [54], in der mit einer posttraumatischen (10 Minuten) Applikation von 500 mg Dexamethason und 4 Folgedosen von 200 mg (entsprechende Humandosen) eine Hirnödemreduktion um 28% eruiert wurde. Mit Wahl von noch längeren Zeiten (über 10 Min. bis wenige Stunden) sollte nun eine Zeit-Wirkungs-Beziehung erstellt werden.

Es lag nahe, das gleiche Modell wie bei [13, 54] zu wählen, weil somit in der Diskussion für längere Zeiten zwischen Trauma und Initialapplikation ein Vergleich zu prätraumatischen [13] und posttraumatischen 10-Minuten-Werten [54] möglich wird. Das in vielen Untersuchungen [3, 4, 10, 13, 17, 23, 39, 45, 58, 59, 61] bewährte Kälte-läsionsmodell nach Klatzo [45] kam somit abermals zur Anwendung.

2 M a t e r i a l u n d M e t h o d e

2.1 Versuchsaufbau

2.1.1 Glucocorticoid Dexamethason [22, 43, 67]

Im Versuch kamen wasserlösliche Dexamethason-Ampullen (Fortecortin 8 mg Mono-Ampullen der Firma E. Merck, Darmstadt/Chargen-Nr.6022, haltbar bis 12/1992) unverdünnt zur Anwendung.

Eine Fortecortin 8 mg Mono-Ampulle enthält in 2 ml Injektionslösung 8,74 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat Dinatriumsalz, entspr. 8 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat. Hilfsstoffe: 20 mg Benzylalkohol; Natriumformaldehydsulfoxylat NF XV.

Nach Kaiser seien die **wesentlichsten allgemeinen Wirkungen** von Dexamethason zusammengefaßt [43]:

Dexamethason ist ein synthetisches 9 alpha-fluoriertes Glukokortikoid, das eine etwa 30fach **stärkere Wirkung** als das natürliche Nebennierenrinden-Hormon Cortisol besitzt. Die **mineralokortikoide Wirkungskomponente** fehlt dagegen fast vollständig. Dexamethason diffundiert wie alle Glukokortikoide durch Zellmembranen und bindet an ein zytoplasmatisches Rezeptorprotein. Der Hormon-Rezeptorkomplex wird anschließend an den Zellkern übernommen und induziert die Biosynthese spezifischer Proteine, die die hormontypischen Zelleistungen vermitteln. Auf Grund dieses Mechanismus setzt die Wirkung auch bei parenteraler Anwendung verzögert ein (ca. 2 Stunden) und hält länger an, als der Plasmahalbwertszeit (ca. 5 Stunden) entspricht (Biologische Halbwertszeit ca. 50 Stunden).

Dexamethason hat wie alle Glukokortikoide:

- Eine diabetogene Wirkung

Erhöhung der Blutzuckerwerte, Verstärkung der Glukoneogenese (besonders aus Aminosäuren), Förderung der Glykogenspeicherung in Muskel und Leber, Herabsetzung der Nierenschwelle für Glucose.

- Eine **katabole** Wirkung
Erhöhter Eiweißabbau in vielen Geweben zugunsten einer gesteigerten Glukoneogenese.
- Eine **antiproliferative** Wirkung
Hemmung des Zellwachstums in vielen Organen, insbesondere Hemmung der Fibroblasten-Bildung und Kollagen-Synthese.
- Eine **immunsuppressive** (antiallergische) Wirkung
Einschmelzung lymphatischen Gewebes mit Abnahme und Verkleinerung der Lymphozyten. Infolge Beeinflussung der Lymphokinin-Bildung wird die Makrophagen- und Lymphozytenmigration gehemmt, darüber hinaus scheinen Glukokortikoide auch die Antigenerkennung durch Lymphozyten zu verändern. Dagegen wird die Antigen-Antikörperreaktion oder die Histamin-Freisetzung nicht beeinflußt.
- Eine **permissive** Wirkung
Die Effekte anderer Überträgerstoffe können verändert werden, z.B. Verstärkung der Adrenalin-Wirkung auf Lipolyse und Gefäßtonus, erhöhte Erregbarkeit zentralnervöser Strukturen.
- Eine **antiphlogistische** Wirkung
Glukokortikoide induzieren in den Zielzellen die Synthese eines spezifischen Proteins (Lipomodulin), das Phospholipasen der Zellmembran hemmt, so daß bei Zellwandläsionen weniger Arachidonsäure zur Bildung der Entzündungsmediatoren (Prostaglandine und Leukotrine) zur Verfügung steht. Dagegen werden die Entzündungsreaktionen abgeschwächt. Es ist noch unklar, ob auch andere antiphlogistische Wirkungen der Glukokortikoide wie Hemmung der Leukozyten- und Makrophagenfunktion, Hemmung der Exsudation von Plasma und Stabilisierung von Lysosomenmembranen auf diesen Wirkungsmechanismus zurückzuführen sind.

Weitere Wirkungen einer exogenen Dexamethason- bzw. Glukokortikoid-Zufuhr - insbesondere bei langfristiger Therapie - lassen sich aus der Störung der hypophysären-hypothalamischen Regulationsmechanismen erklären: die physiologische Glukokortikoid-Sekretion der Nebennierenrinde wird in einer zirkadianen Rhythmik - mit einem Maximum zwischen 6 und 8 Uhr morgens durch die Hypophyse (Sekretion von adrenokortikotropem Hormon = ACTH) gesteuert.

Die Ausschüttung der glandotropen Hormone der Hypophyse (und der "releasing" Faktoren des Hypothalamus) wird durch die Plasmakonzentration der peripheren Hormone in einem "feed-back"-Mechanismus reguliert.

Infolge dieses Regelkreises wirkt eine erhöhte Glukokortikoid-Konzentration blockierend auf die Sekretion von ACTH und weiterer hypophysärer Hormone (z.B. Gonadotropin, Wachstumshormon). Dabei scheinen die 9 alpha-fluorierten Glukokortikoide (z.B. Dexamethason) einen stärkeren und länger anhaltenden Hemmeffekt auf die Hypophyse zu besitzen, als eine äquipotente Dosis von Cortisol oder Prednison. Dies beruht wahrscheinlich auf einer intensiveren Bindung an hypophysäre und/oder hypothalamische Rezeptoren.

Die vielfältigen Wirkungen der Glukokortikoide dienen der physiologischen Adaptation des Organismus an Streß-Situationen. Einige therapeutisch erwünschte Effekte werden erst bei unphysiologisch hoher Dosierung (pharmakologischen Dosen) erreicht. Dazu gehören insbesondere die anti-phlogistische und die immunsuppressive (antiallergische) Wirkung [43].

Wesentliche zugelassene Anwendungsgebiete bei der systemischen Anwendung sind, gerade beim wasserlöslichen Dexamethason, Hirnödemsursachen wie Hirntumore, neurochirurgische Eingriffe, Hirntraumen, Apoplexien, Meningitiden u.a. Natürlich werden auch andere, den Glucocorticoiden zugängliche Notfallindikationen mit Dexamethason angegangen: Z.B. Anaphylaktischer Schock, Status asthmaticus, schwere Dermatosen, akute Blutkrankheiten u.v.a.m.

Da o.g. wichtigste Anwendungsgebiete hauptsächlich aus der Notfallmedizin stammen, gibt es weder Gegenanzeigen noch sind wegen der kurzfristigen Therapie Nebenwirkungen zu erwarten [15, 43]. Auch hierin liegt eine weitere Rechtfertigung der kurzfristigen Dexamethasonanwendung beim Schädel-Hirn-Trauma, einschließlich entsprechender wissenschaftlicher Untersuchungen. Man achte jedoch auf Magen- und Darmulzera (oft streßbedingt), die infolge der

Corticoidbehandlung symptomarm verlaufen können und auf die Herabsetzung der Glucosetoleranz und Infekteresistenz (Anwendung bei schweren Infekten nur in Verbindung mit kausaler Therapie).

Auswirkungen einer längerfristigen Therapie interessieren in diesem Zusammenhang weniger. Nebenwirkungen und Gegenanzeigen korrespondieren dann mit übersteigerten Hormonwirkungen und ähneln der Cushing-Symptomatologie [22, 43, 67]; sie sind in entsprechenden Pharmakologie- und Therapiebüchern aufgeführt. Ein Überblick zu "Chemisch pharmazeutischen Grundlagen (z.B. Strukturformel), Pharmakodynamik und Pharmakokinetik [22, 67]" ist bei Meyr [54] ausführlich dargelegt.

Erwähnenswert hieraus ist die Liquorpassage:

Berndt et al. [5] wiesen beim Menschen nach, daß 4 Stunden nach der intravenösen Applikation von Dexamethason-dihydrogenphosphat maximale Dexamethason-Liquorspiegel vorhanden sind, die etwa 1/6 der gleichzeitigen Plasmakonzentration betragen. Der Abfall des Dexamethasonspiegels im Liquor erfolgt anschließend sehr langsam, so daß 24 Stunden post inject. noch etwa 2/3 der maximalen Konzentration zu finden sind. Dexamethason erweist sich damit als speziell geeignet für die Hirnödemtherapie [22].

2.1.2 Dosierung des Dexamethasons

Die Dosierung richtete sich wegen der Absicht des direkten Vergleichs mit den Untersuchungen von Meyr [54] (10 Minuten posttraumatische Dexamethasonapplikation nach experimenteller Kälteläsion) nach dessen Untersuchungen. Diese wiederum lehnten ihr Dosierungsschema an eine z.Z. laufende klinische, doppelblinde Multizenterstudie in Deutschland an (GUDT-Study/German Ultrahigh Dexamethasone Trauma-Study [15, 27]).

Aus all dem ergab sich für den konkreten Tierversuch folgendes Dosierungsschema, das hier auf entsprechende Humandosen (bezogen auf 70 kg KG) angegeben und 20 bzw. 40 bzw. 80 Minuten nach Läsion begonnen wurde:

- 20/40/80 Minuten nach Läsion:
1 x 500 mg Dexamethason
- 3 Stunden nach initialer 500 mg-Gabe:
1 x 200 mg Dexamethason
- dann 6-stündlich:
3 x 200 mg Dexamethason

Die jeweilige Dosis wurde für das individuelle Körpergewicht der Ratte berechnet und intraperitoneal appliziert. Die Vorgehensweise entspricht exakt den Untersuchungen von Meyr [54, S. 17].

2.1.3 Zeitplan der Dexamethason-Applikation, Läsion und Tötung

Auch der zeitliche Ablauf wurde entsprechend den Untersuchungen von Meyr [54, S. 9-11] durchgeführt und, wo notwendig, modifiziert. Basis hierfür war der in Abb.4 dargestellte Zeitplan, der die Festlegung der organisatorisch nicht ganz einfachen posttraumatischen, unterschiedlichen (20/40/80 Minuten) Verzögerungen zwischen Kälteläsion und der initialen 500 mg Dexamethason-Applikation ermöglichte.

Dieser Zeitplan (Abb. 4) enthält alle Daten, die zum Überblick einer Serie notwendig waren:

- Seriennummer
- Käfignummer
- Tiernummer
- Tiermarkierung
- Körpergewicht; hieraus wurde die individuelle Dosis für die Ratte bestimmt
- Uhrzeit der Kälteläsion
- Dauer und Uhrzeit der posttraumatischen Verzögerung zwischen Kälteläsion und der 500 mg Dexamethason-Initialgabe
- alle Uhrzeiten entsprechend der posttraumatischen Verzögerung der 4 Folgeapplikationen von 200 mg Dexamethason
- Uhrzeit der Tötung exakt 24 h nach Kälteläsion; die posttraumatische Verzögerung hinsichtlich des Dexamethasons ist hierbei nicht berücksichtigt.

Der Zeitplan gibt auch Auskunft über die notwendige Dosis bzw. über die Tiere, die keine Therapie oder Läsion (Leer- und Kontrolltiere) erhalten haben.

Serie	Käfig Nr.	Tier- Nr.	Tier- markierung	Körper- gewicht (g)	Kalte- lösen Uhrzeit	posttraum. Verzögerung der 500 mg Initialgabe	+ 3 h 200 mg- Gabe	+ 9 h 200 mg- Gabe	+ 15 h 200 mg- Gabe	+ 21 h 200 mg- Gabe	+ 24 h Tötung
	1	1			—	Leer	—	—	—	—	
		2									
	2	3				Kontrolle	—	—	—	—	
		4									
	3	5									
		6									
	4	7				+ 20 min.					
		8									
	5	9									
		10									
	6	11				+ 40 min.					
		12									
	7	13									
		14									
	8	15				+ 80 min.					
		16									

Abb. 4: Zeitplan (Uhrzeit) zur Erstellung einer Zeit-Wirkungsbeziehung von Dexamethason

Prüfbogen für Rattenversuche: Posttraum. Dexamethason-Zeit-Wirkungsbeziehung

F008

Proben-Nr/Glas-Nr: ¹⁰ -
(Serien-Nr) - (Tier-Nr)

01

Wochen-Nr: Käfig-Nr:

Geschlecht: männl. ☐ **1** weibl. ☐ **2**₁₇

Gewicht (g): 18

☐ **1** Leer, 1ml NaCl/100g KG

☐ **4** 1. Zeitpunkt p.tr.: min p.tr.

☐ **2** Kontrolle, 1ml NaCl/100g KG

☐ **5** 2. Zeitpunkt p.tr.: min p.tr.

☐ **6** 3. Zeitpunkt p.tr.: min p.tr.

☐ **7**₂₂ 4. Zeitpunkt p.tr.: min p.tr.



- Narkose: 1ml Chl.hd/100g KG: ml

- Kälteläsion: Einfahrtiefe (mm) 23 Zeit (m:s) 25 re ☐ **1** li ☐ **2**₂₈

Uhrzeit: : Datum: . .

Bemerkungen:

- 1. Cortisongabe: ml Uhrzeit: : Datum: . .

- 2. Cortisongabe: ml Uhrzeit: : Datum: . .

- 3. Cortisongabe: ml Uhrzeit: : Datum: . .

- 4. Cortisongabe: ml Uhrzeit: : Datum: . .

- 5. Cortisongabe: ml Uhrzeit: : Datum: . .

- Töten, Entnahme, Wiegen: Uhrzeit: : Datum: . .

Bemerkungen:



rechts

links

Spalten 1-14 doppeln 15 **02**

Gewicht Glas+Probe (g) 17 31

Gewicht Glas (g) 24 38

Feuchtgewicht (g) Schwellung(%):

Gewicht Glas+Probe (g) 45 52

Gewicht Glas (g)

Trockengewicht (g) Differenz(%):

Wassergehalt (%) Differenz(%):

komp. Feuchtgew. (g) komp. Schw. (%):

Einwaage (mg Trg.) 59 69

Ext. K (mval/l) 63 73

Ext. Na (mval/l) 66 76

2.1.4 Prüfbogen

Für jede Ratte wurde ein individueller Prüfbogen angelegt (Abb. 5), in den alle Daten ablochfähig eingetragen wurden. Zu den Voruntersuchungen von Meyr [54] kam noch die Fixierung der posttraumatischen Verzögerung der Cortisontherapie hinzu, so daß die einzelnen Parameter zeitabhängig (Zeit-Wirkungsbeziehung) auswertbar waren.

2.1.5 Analyse der Testsubstanz Dexamethason

Das wasserlösliche Dexamethason wurde direkt vor Gebrauch in sterile Injektionsgläser gefüllt und hieraus individuell verbraucht (vgl. Kapitel 2.1.2: Dosierung des Dexamethasons). Die geforderte Genauigkeit hinsichtlich des Volumens wurde mit Tuberkulinspritzen Omnifix - 1 ml (Fa. Braun, Melsungen: 1 N 6 Luer) erzielt.

Die beiden Original-Injektionsgläser aus den Tierversuchen wurden nach Gebrauch zur Gehaltsmessung per HPLC-Methode gegeben, um den ordnungsgemäßen Inhalt festzustellen.

Die beiden Chromatogramme der HPLC-Messungen sind in Abb.6 dargelegt:

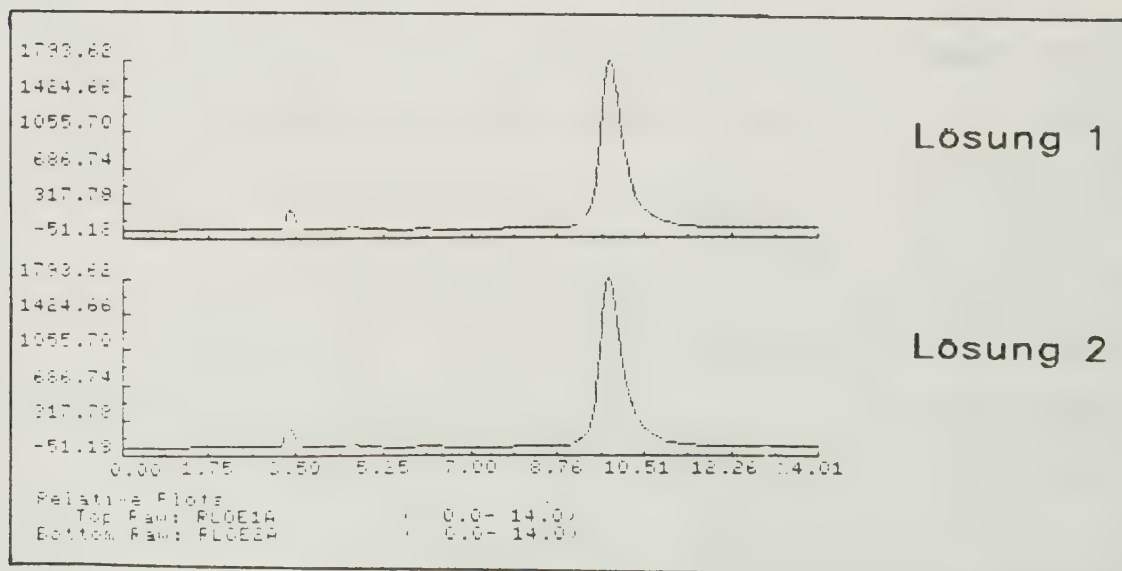


Abb. 6: Chromatogramme von Lösung 1 und 2 der im Versuch benutzten Dexamethasonlösungen

	Lösung I	Lösung II
Dexamethason-21-dihydrogenphosphat Dinatrium	4,16 mg/ml	4,18 mg/ml
Dexamethason	0,13 ‰	0,11 ‰
Benzylalkohol	20,67 mg/ml	20,36 mg/ml

Tab. 1: Ergebnis der Chromatogramm-Messungen von Lösung 1 und 2

Laut Tab. 1 entsprachen die im Tierversuch benutzten Dexamethason-Lösungen hinsichtlich Gehalt allen galenischen Anforderungen.

2.2 Versuchstechnik

Wegen der geforderten Vergleichbarkeit der eigenen Daten mit den Ergebnissen von [13] und [54] - prätraumatische- bzw. posttraumatische 10-Minutenwerte - wurde die Versuchstechnik absolut identisch durchgeführt. In beiden Arbeiten ist diese so exakt beschrieben und bildlich untermauert, daß Details dort nachzusehen sind. Eine zusammenfassende Beschreibung von Prinzipien und Wert dieser Technik sei an dieser Stelle nochmals gegeben:

2.2.1 Analgesie und Läsion

Für jeden Bedarf stand eine eigene Form der Analgesie zur Verfügung: Für kurze Narkosen, z.B. zu intraperitonealen Injektionen, eine 2 - 3 minütige Inhalations-Äthernarkose; für längerdauernde Narkosen, z.B. für die Durchführung der Trepanation, eine etwa 1/2 stündige Narkose mit intraperitoneal applizierter Chloralhydratlösung; die Tötung erfolgte ebenfalls mit einer Kurzäthernarkose und einer kardialen Punktion mit Entnahme einer maximalen Menge (ca. 10 ml) an Blut.

Voraussetzung für die Läsion war eine exakte Trepanation immer an gleicher Stelle: 1 - 1,5 mm hinter der sutura coronalis und 1 - 1,5 mm lateral der sutura sagittalis. Der Durchmesser des Trepanationsloches betrug durch einen stereotaktisch eingesetzten Kreisbohrer exakt 5 mm.

Die Kälteläsion wurde mit einer kreisrunden Stempelfläche von 4,5 mm Durchmesser durchgeführt. Ohne Durakontakt betrug die Stempeltemperatur etwa - 69°C [13]. Als Kältemittel wurden festes CO₂ (Trockeneis) und Aceton nach dem Prinzip der endothermen Auflösung [56] benutzt. Durch die Anwendung der stereotaktischen Apparatur konnte die Einfahrtiefe exakt auf 2 mm konstant gehalten werden. Die Läsionsdauer betrug immer genau 1 Minute.

2.2.2 Technisches Gerät

Für die hohe Exaktheit, d.h. verhältnismäßig geringe Standardabweichungen der Meßparameter, war der Einsatz einer stereotaktischen Apparatur verantwortlich (Beschreibung bei [13] und [54]). Funktionell wurde damit erreicht:

- Exakte, unverrückbare Fixierung des Rattenschädels
- Exakte Trepanation immer orthogonal zum Schädeldach, konstant 0,7 mm tief entsprechend der knöchernen Kallottenstärke, Durchmesser exakt 0,5 mm ohne Verletzung der Dura mater
- Reproduzierbare Kälteläsion, ebenfalls orthogonal zur Dura mater, mit konstanter Einfahrtiefe von 2 mm ab Duraniveau ohne Verklebung von Hirnhaut und Kältestempel

Durch diese Technik sind die Untersuchungen annähernd "frei von der Hand" des einzelnen Untersuchers, die Technik und damit die Versuchsdurchführung sind reproduzierbar und, sehr wichtig, Untersuchungen von verschiedenen Experimentatoren im Zeitabstand von Monaten bis wenigen Jahren werden direkt vergleichbar. Grundlage hierfür ist natürlich die Einhaltung gleicher Basisbedingungen hinsichtlich des Tiermaterials (vgl. Kapitel 2.3: Versuchstiere) und das ständige Wiederholen der Messungen von

- Leertieren (keine Läsion, keine Therapie) = 0 %-Wert und
- Kontrolltieren (Läsion, keine Therapie) = 100 %-Wert.

Hierdurch kann die Feststellung gleicher oder ungleicher Rahmenbedingungen von Versuch zu Versuch ständig beurteilt werden, was in der vorliegenden Arbeit hinsichtlich aller Basisdaten in Kapitel 2.3: "Versuchstiere" und hinsichtlich des Vergleichs der Ausgangslage in Kapitel 4: "Diskussion" bei den einzelnen Parametern dargelegt wird.

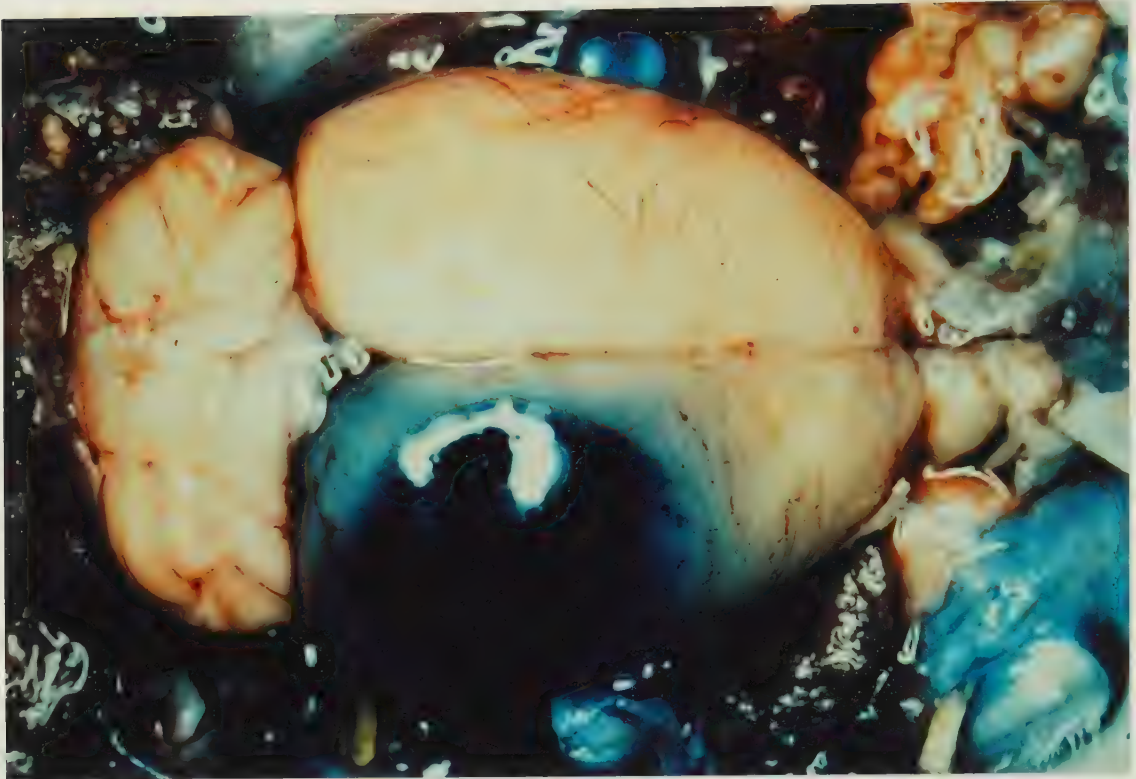


Abb. 8: Bildliche Darstellung von Nekrose (dunkel) und Ödem (blau)

Direkt im Anschluß daran wurden die Feuchtgewichte der einzelnen Hirnhälften und nach 48 Stunden Trocknung die zugehörigen Trockengewichte ermittelt (vgl. auch Prüfbogen, Abb.5). Ca. 3 Wochen später konnten nach Kaltveraschung der einzelnen Hirnhälften im Flammenphotometer die Elektrolytwerte Natrium und Kalium gemessen werden. Nach Eintrag aller Daten im Prüfbogen erfolgte die Auswertung.

2.3 Versuchstiere

Insgesamt sind im eigenen Versuch 32 Tiere verwendet worden. Im Abschnitt 3: "Ergebnisse" ist dieses Tiermaterial beschrieben. Die Diskussion (Abschnitt 4) wird durch frühere Tierversuche [13, 54] ergänzt. Erst dadurch kann eine komplette und aussagefähige Zeit-Wirkungsbeziehung aufgestellt werden. Zusammen kommt dann in der Diskussion das Datenmaterial von 102 Versuchstieren zur Darstellung.

In den folgenden Abschnitten 2.3.1 bis 2.3.5 werden daher die Basisdaten: Geschlecht, Läsionsseite, Körpergewicht usw. sowohl von den eigenen 32 Tieren als auch von den 102 Tieren der Diskussionsdaten dargestellt. Es wird dabei deutlich, daß das Zusammenlegen von Daten aus mehreren Tierversuchen problematisch ist.

2.3.1 Allgemeines: Herkunft, Ernährung, Markierung

Alle 32 Tiere stammen, wie die Tiere von Meyr [54] von der Firma "Savo-Ivanovas"/Kisslegg (Allgäu) und waren gleichen Stammes: Sprague-Dawley-Ratten. Somit waren alle "posttraumatischen" Versuchstiere vom selben Stamm und aus dieser Perspektive vergleichbar. Die in der Diskussion mit aufgeführten Daten von prätraumatischen Dexamethasongaben waren von Ratten aus der Tierhaltung der Firma E. Merck/Darmstadt des Stammes: Emd, Wi-AF/Han (SPF). Die unterschiedlichen Stämme der Versuchstiere an der Schnittstelle "prä-/posttraumatische Dexamethasongabe" erlauben sicher trotzdem die gemeinsame Darlegung undwertung der Daten.

Futter (Altromin Standard-Diät TPF-N 1314 der Firma Altromin GmbH, Lage/Lippe) und gefiltertes Wasser stand allen Tieren aus allen Versuchen vor und während der Versuchs ad libitum zur Verfügung.

Die Markierung der Versuchstiere wurde mit einem verwechslungssicheren System durchgeführt, das sich sogar in Langzeitversuchen der pharmazeutischen Industrie bewährt hat [13, 32, 54]. In den Abbildungen 4 und 5: "Zeitplan und Prüfbogen" sind diese Markierungen entsprechend der Tiernummer sicherheitshalber nochmals festgehalten. Das System selbst wurde in allen o.g. Versuchen benutzt sowie im eigenen: Mit einer Kofferdamm-Lochzange (Abb. 1 bei [13]) wurden während der Zuteilung zu den einzelnen Versuchsgruppen Löcher und Kerben in die Ohren der Versuchstiere gestanzt.

2.3.2 Geschlecht

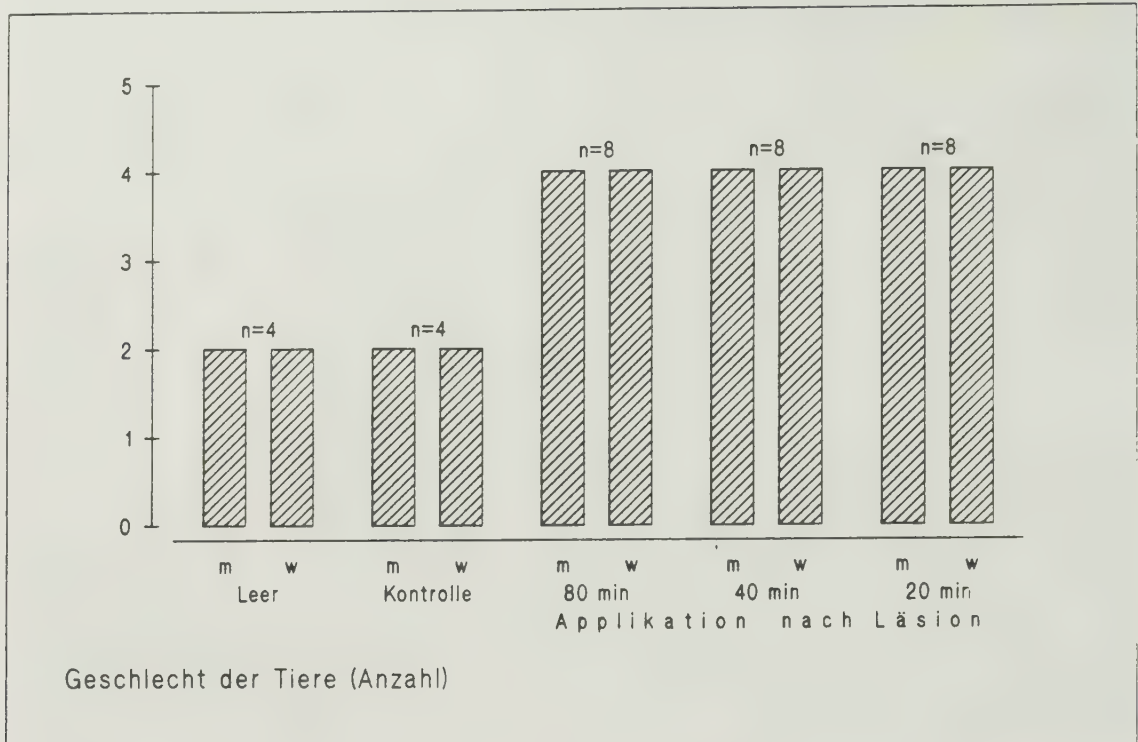


Abb. 9a: Geschlecht (eigene Ergebnisdaten/n = 32)

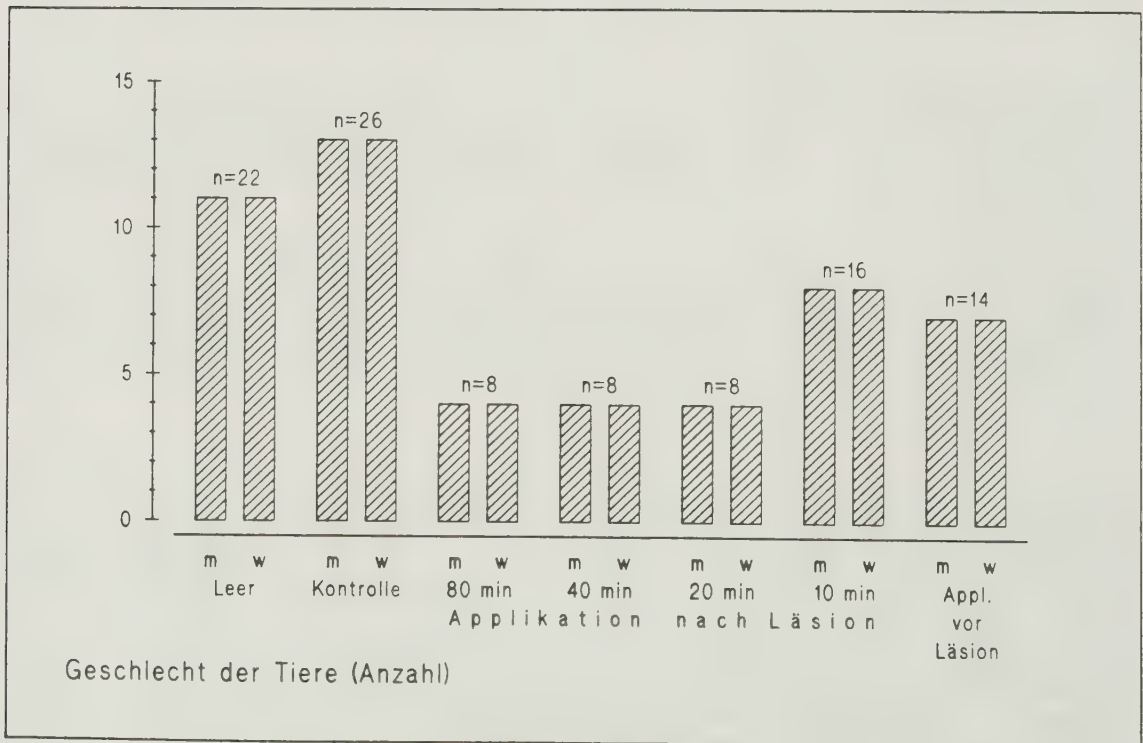


Abb. 9b: Geschlecht (Diskussionsdaten/n = 102)

In den Abbildungen 9 wird die Ausgewogenheit zwischen männlichen und weiblichen Versuchstieren deutlich. Dies gilt sowohl für den eigenen Versuch (Abb. 9a) als auch für die zusammengelegten Versuche (Abb. 9b). Wichtig ist, daß auch innerhalb aller Versuchsgruppen exakt ausgeglichene Verhältnisse in der Geschlechtsverteilung erreicht wurden.

2.3.3 Läsionsseite (re/li) und Platzierung

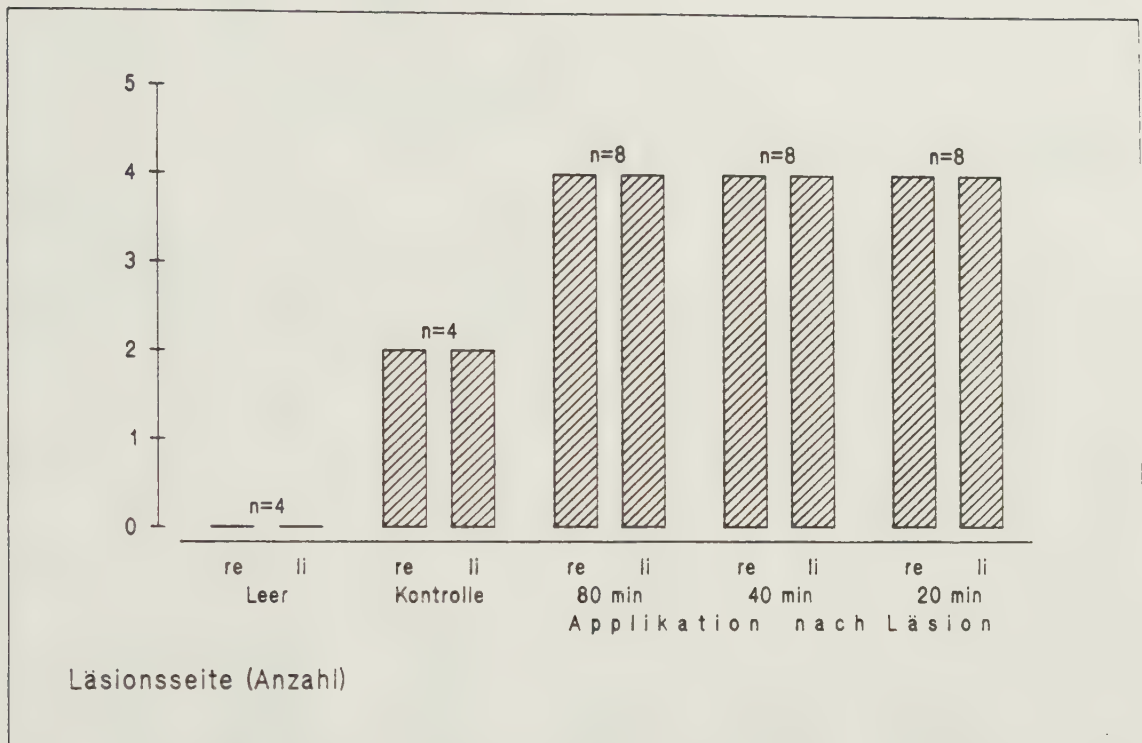


Abb. 10a: Läsionsseite (eigene Ergebnisdaten/n = 32)

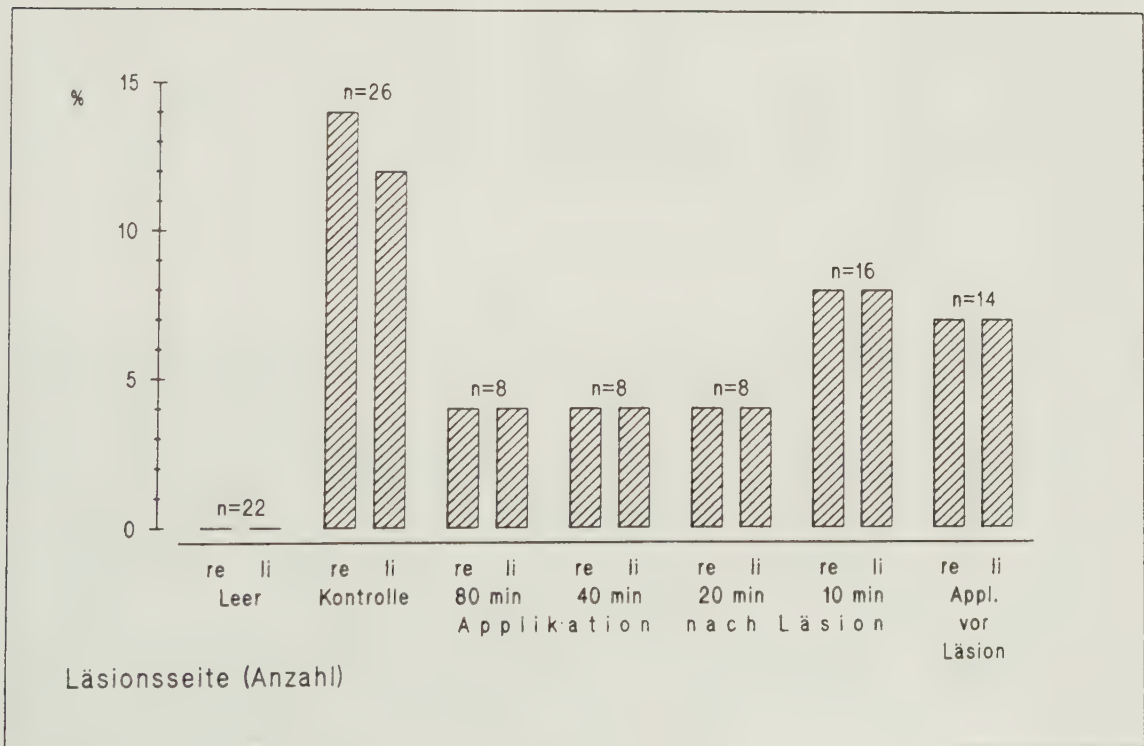


Abb. 10b: Läsionsseite (Diskussionsdaten/n = 102)

Auch bezüglich der Verteilung der Läsionsseite (rechte/linke Hemisphäre) zeigen die Abbildungen 10 fast ausnahmslos ausgewogene Verhältnisse in allen Versuchen und Versuchsgruppen. Eine minuziöse Versuchsplanung war hierfür Voraussetzung.

Die Plazierung orientierte sich an der sutura coronalis und sutura sagittalis (vgl. Kapitel 2.2.1: Läsion und Abbildungen 7 und 8: Läsion, Nekrose und Ödem). Die Reproduzierbarkeit der Plazierung wurde mit dem stereotaktischen Gerät erreicht (vgl. Kapitel 2.2.2: Technisches Gerät [13, 54]). In den eigenen Versuchen wurde nur in 6 Fällen der 32 Versuchstiere eine geringfügige, optisch sichtbare Mitbeteiligung der nicht traumatisierten Seite beobachtet. Zu erkennen war dies an dem Austritt von Evan's Blue-Lösung (vgl. Kapitel 2.2.3: Verarbeitung der Rattenhirne und Abbildung 8: u.a. Ödem (blau)) zu einem geschätzten Anteil zwischen 2% und 5%. Einen Einfluß auf die gesamte Datenlage haben diese geringfügigen Plazierungsfehler sicher nicht. Insgesamt ist zu beachten, daß diese wenigen, etwas zu dichten Läsionen an der Mittellinie und die daraus resultierenden optisch sichtbaren, geringfügigen Mitbeteiligungen der nicht traumatisierten Seiten nicht zu verwechseln sind mit der generellen Möglichkeit eines Begleitödems der ganzen nichttraumatisierten Seite als Reaktion auf einen erhöhten intrakraniellen Druck [13].

2.3.4 Körpergewicht (g)

	LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 80 MIN PO. TR.	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 40 MIN PO. TR.	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 20 MIN PO. TR.
TIERZAHL N	4	4	8	8	8
MITTELWERT	332.5	325.0	322.5	317.5	322.5
STANDARDABWEICHUNG	28.72	12.91	21.21	15.81	19.09
KLEINSTER WERT	310.0	310.0	280.0	300.0	300.0
1. QUARTILWERT	310.0	312.5	310.0	302.5	302.5
MEDIANWERT	325.0	325.0	330.0	315.0	320.0
3. QUARTILWERT	362.5	337.5	340.0	335.0	340.0
GROSSTER WERT	370.0	340.0	340.0	340.0	350.0

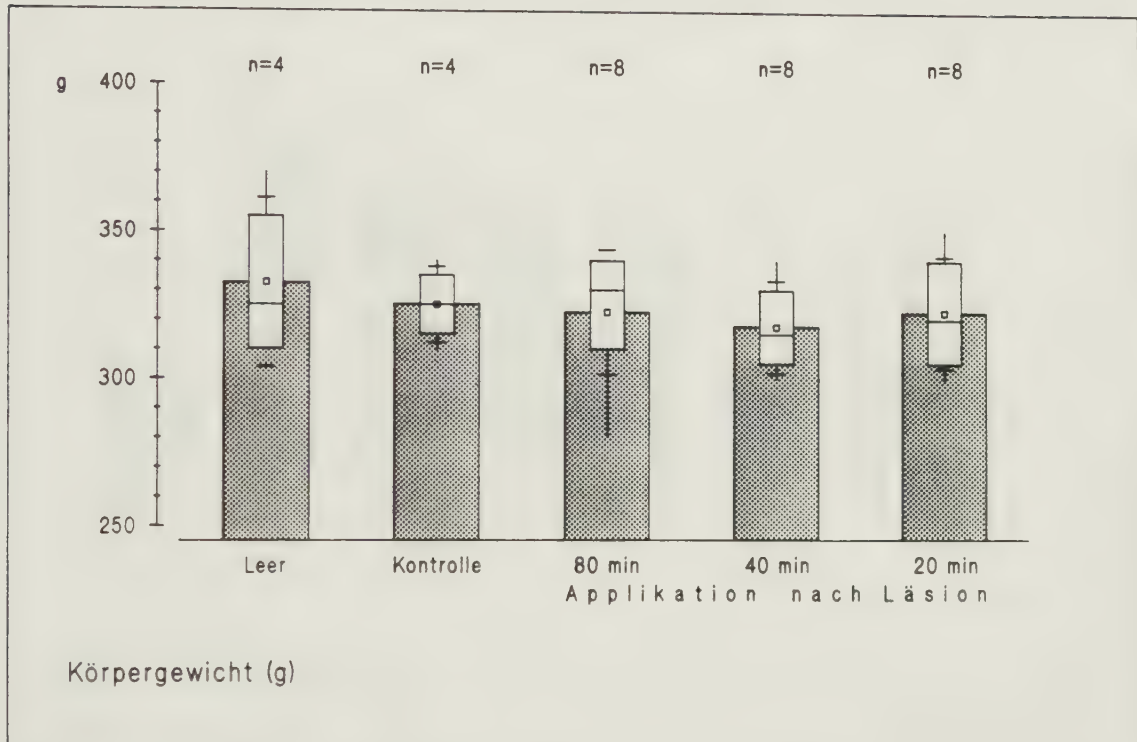


Abb. 11a: Körpergewicht (eigene Ergebnisdaten/n = 32)

Abbildung 11a zeigt die im eigenen Versuch sehr ausgeglichenen Verhältnisse des Körpergewichts der Ratten innerhalb aller Versuchsgruppen. Bei Betrachtung aller 102 Körpergewichte (Abb. 11b) entstehen prinzipiell inhomogene Verhältnisse. Da dies jedoch ausschließlich durch die niedrigeren Gewichte bei [13] der prätraumatischen Tiere bedingt ist - anteilig auch die Leer- und Kontrolltiere -, gilt: Alle posttraumatischen Tiere liegen auf vergleichbar ähnlichem Niveau zwischen 300 g und 350 g [54].

	LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETH. HOHE DOSIS 80 M PO TR	DEXAMETH. HOHE DOSIS 40 M PO TR	DEXAMETH. HOHE DOSIS 20 M PO TR	DEXAMETH. HOHE DOSIS 10 M PO TR	DEXAMETH. HOHE DOSIS PRAETRAUM
TIERZAHL N	22	26	8	8	8	16	14
MITTELWERT	296 8	271 5	322 5	317 5	322 5	355 0	223 6
STANDARDABW	64 32	52 28	21 21	15 81	19 09	20 98	17 37
KLEINSTER WERT	200	200	230	300	300	330	190
1 QUARTILWERT	227 5	220 0	310 0	302 5	302 5	340 0	210 0
MEDIANWERT	310 0	250 0	330 0	315 0	320 0	350 0	225 0
3 QUARTILWERT	362 5	330 0	340 0	335 0	340 0	377 5	232 5
GROSSTER WERT	370	340	340	340	350	400	250

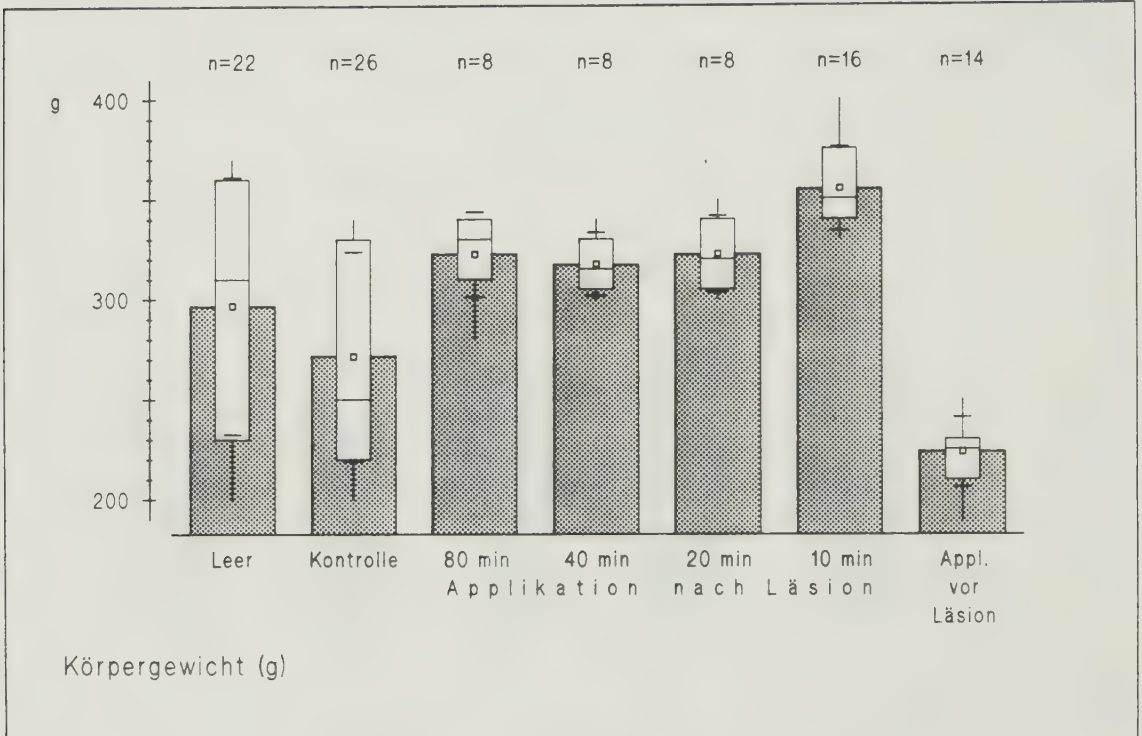


Abb. 11b: Körpergewicht (Diskussionsdaten/n = 102)

Bei Einbeziehung der prätraumatischen Tiere [13] mit einem Durchschnittsgewicht um 225 g entstehen (in Abb. 11b) inhomogene Verhältnisse - besonders das störende Absinken der Leer- und Kontrolltiere -, die jedoch durch die Schnittstelle "Prä-/posttraumatische Tiere" durchaus akzeptabel sind.

2.3.5 Hirntrockengewicht (mg)/ Schnittfehler (Diff. Trockengewicht in %)

	LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 80 MIN PO TR	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 40 MIN PO TR	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 20 MIN PO TR
TIERZAHL N	4	4	8	8	8
MITTELWERT	325.33	316.70	313.12	315.55	317.02
STANDARDABWEICHUNG	5.646	22.287	18.492	20.466	11.463
KLEINSTER WERT	318.6	285.4	283.9	290.5	302.6
1. QUARTILWERT	319.80	293.91	300.21	296.17	307.61
MEDIANWERT	325.45	321.72	312.59	315.59	316.23
3. QUARTILWERT	330.73	334.47	323.52	329.25	329.56
GROSSTER WERT	331.8	337.9	345.9	350.9	333.7

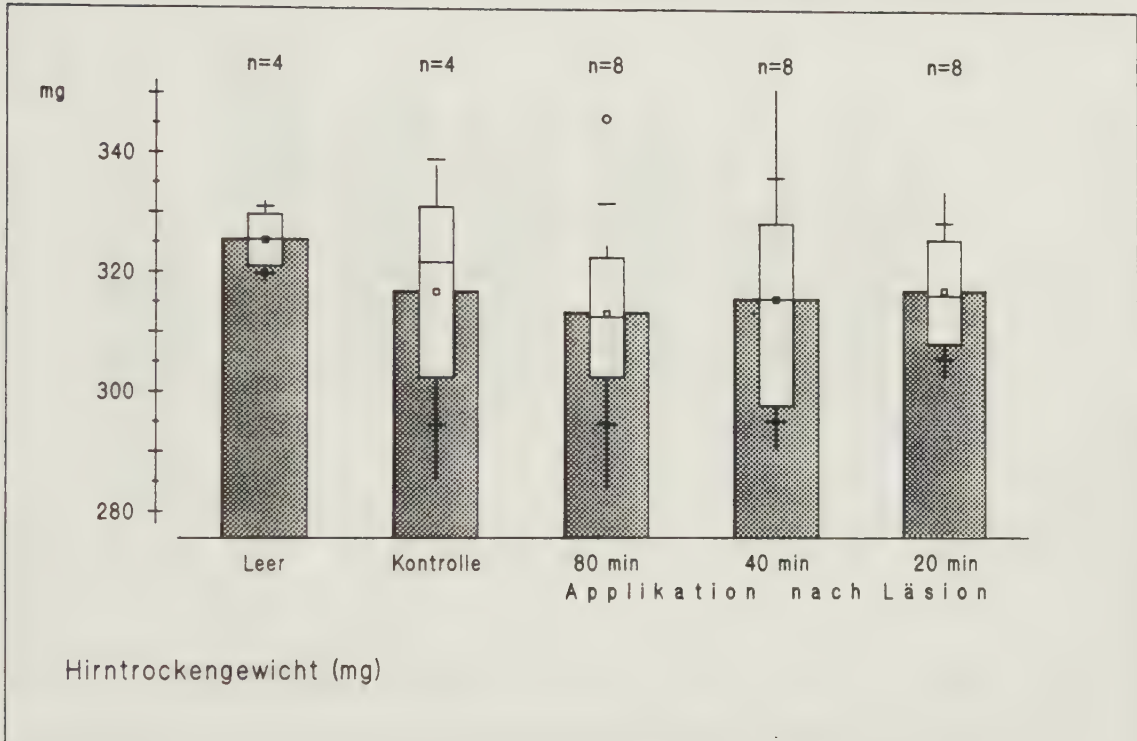


Abb. 12a: Hirntrockengewichte (eigene Ergebnisdaten/
n = 32)

Abbildung 12 a zeigt die Hirntrockengewichte der eigenen 32 Versuchstiere. Die einzelnen Versuchsgruppen unterscheiden sich hierbei nicht wesentlich (Mittelwerte zwischen 313 und 325 mg/Hirn). Im Gegensatz zu den Untersuchungen von Meyr [54] ist eine gewisse Korrelation zu den jeweiligen Mittelwerten der Körpergewichte (vgl. Abb. 11a: Körpergewichte eigener Versuch) ersichtlich. Es lohnt also, im Sinne der Schaffung von möglichst vergleichbaren Basisbedingungen, die Körpergewichte innerhalb der Gruppen im Mittel gleich zu halten.

	LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETH HOHE DOSIS 80 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 40 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 20 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 10 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS PRAETRAUM
TIERZAHL N	22	26	8	8	8	16	14
MITTELWERT	308 83	307 37	313 12	315 55	317 02	326 90	282 71
STANDARDABW	21 997	22 737	18 492	20 466	11 463	14 724	12 746
KLEINSTER WERT	273 1	279 1	283 9	290 5	302 6	302 9	259 2
1. QUARTILWERT	287 41	287 18	300 21	296 17	307 61	314 90	273 06
MEDIANWERT	314 67	300 06	312 59	315 59	316 23	329 33	283 54
3. QUARTILWERT	328 14	327 72	323 52	329 25	329 56	336 33	290 08
GROESSTER WERT	343 9	352 5	345 9	350 9	333 7	355 3	312 5

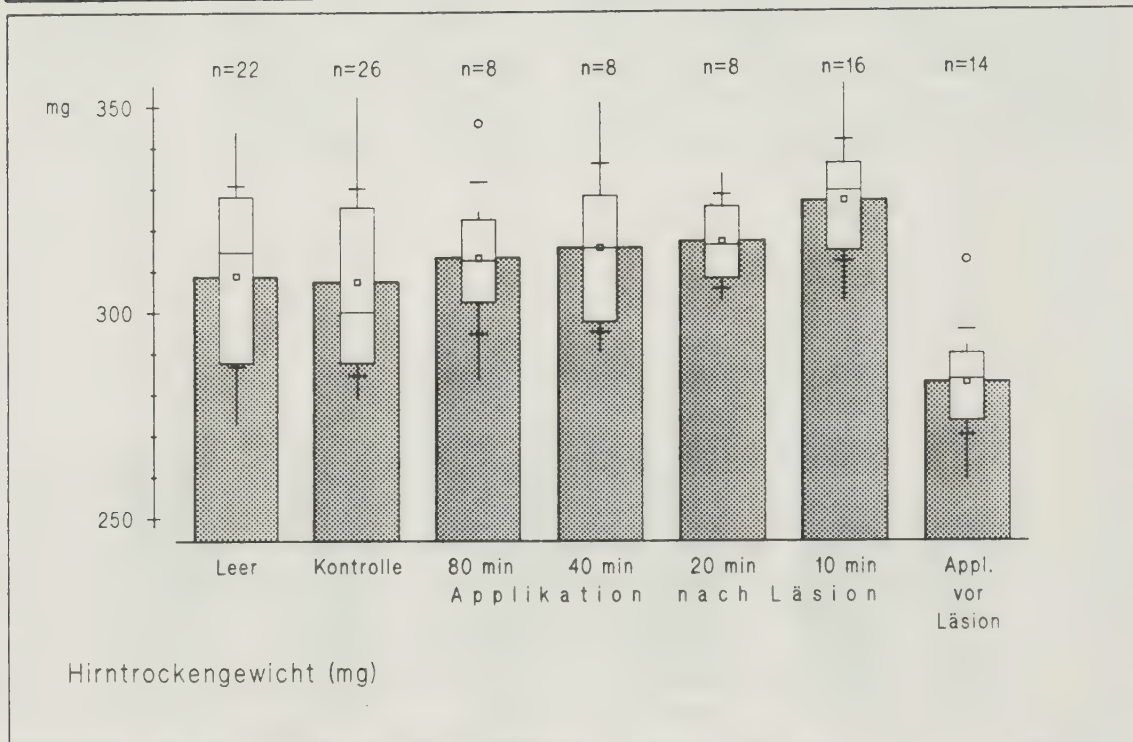


Abb. 12b: Hirntrockengewichte (Diskussionsdaten/n = 102)

Auch die Hirntrockengewichte der Diskussionsdaten (Abb. 12b) korrelieren mit den entsprechenden Körpergewichten (vgl. Abbildung 11b). Die Mittelwerte der Körpergewichte im Versuch [13] der "Leertiere", "Kontrolltiere" und "Appl. vor Läsion" waren leichter (durchschnittlich 227 g/Tier) und beeinflussen somit o.g. Gruppen tendenziell bei den Körpergewichten sowie den Hirntrockengewichten zu niedrigeren Werten (Abb. 11b und 12b). Dies ist jedoch in der Diskussion für die Gesamtaussage wegen der genannten "Schnittstelle: prä-/posttraumatische Werte" sicher ohne Bedeutung.

Schnittfehler:

	LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 80 MIN PO TR	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 40 MIN PO TR	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 20 MIN PO TR
TIERZAHL N	4	4	8	8	8
MITTELWERT	1.495	11.806	11.035	3.946	3.610
STANDARDABWEICHUNG	0.7229	14.5091	7.9528	5.8393	1.9676
KLEINSTER WERT	0.60	0.36	0.50	0.46	1.06
1. QUARTILWERT	0.761	1.228	3.566	0.869	2.495
MEDIANWERT	1.576	7.103	9.672	2.457	3.484
3. QUARTILWERT	2.148	27.088	19.110	3.189	3.936
GROSSTER WERT	2.23	32.66	20.99	18.17	7.88

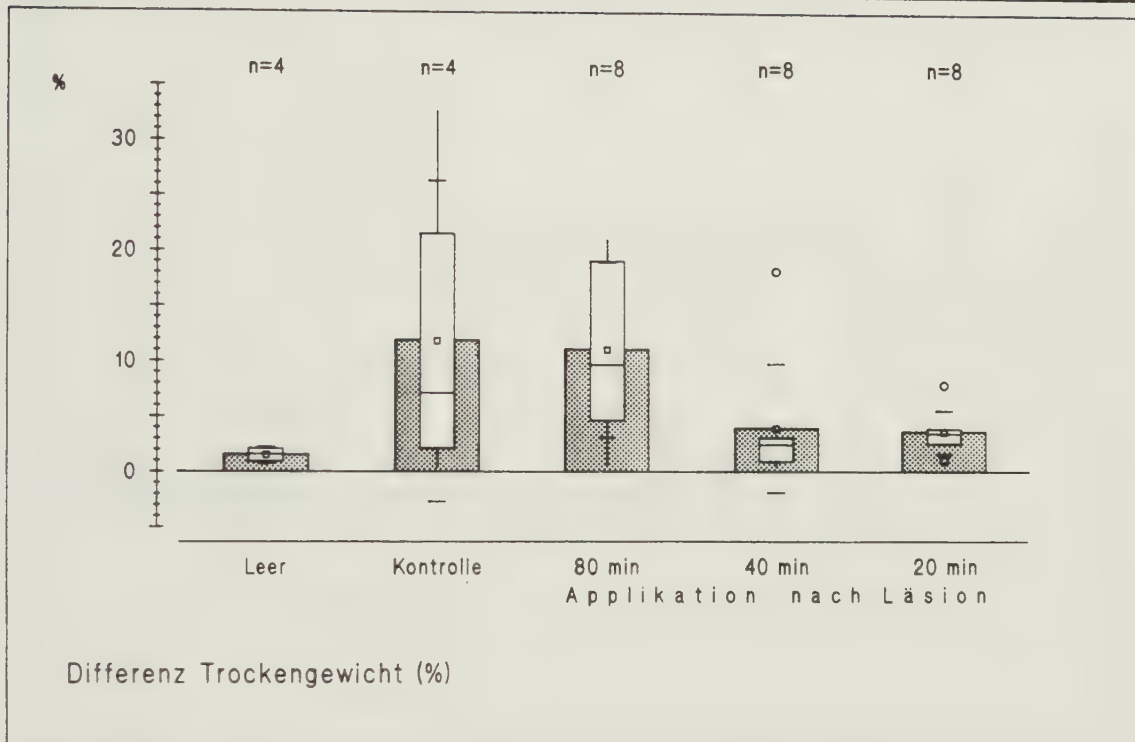


Abb. 13a: Differenz Trockengewicht (eigene Ergebnisdaten/
n = 32)

Die Abbildungen 13 zeigen, wie exakt die Hirnteilung (traumatisiert/nicht traumatisiert) zwischen den Hirnhemisphären innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen gelungen ist. Abb. 13a macht deutlich, daß ähnlich den Beobachtungen von Meyr [54] ein Schnittfehler umso größer wird, je mehr Ödem vorhanden ist. In Kapitel 3: "Ergebnisse" wird sich zeigen, daß in der "Kontroll-Gruppe" und der "80 min-Gruppe" die Ödeme am größten sind. Zwar werden die Schnittfehler durch die Berechnungsformel von [13] weitestgehend kompensiert, es ist jedoch bemerkenswert, daß

	LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETH HOHE DOSIS 80 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 40 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 20 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 10 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS PRAETRAUM
TIERZAHL N	22	26	8	8	8	16	14
MITTELWERT	2.975	8.391	11.035	3.946	3.610	7.240	5.739
STANDARDABW	3.6455	10.0865	7.9528	5.8393	1.9676	7.1613	9.9818
KLEINSTER WERT	0.02	0.06	0.50	0.46	1.06	0.63	0.21
1. QUARTILWERT	0.582	1.441	3.566	0.869	2.495	1.897	1.631
MEDIANWERT	2.018	4.527	9.672	2.457	3.484	5.935	2.450
3. QUARTILWERT	3.567	9.094	19.110	3.189	3.936	9.121	5.327
GROSSTER WERT	16.70	32.66	20.99	18.17	7.88	28.15	39.24

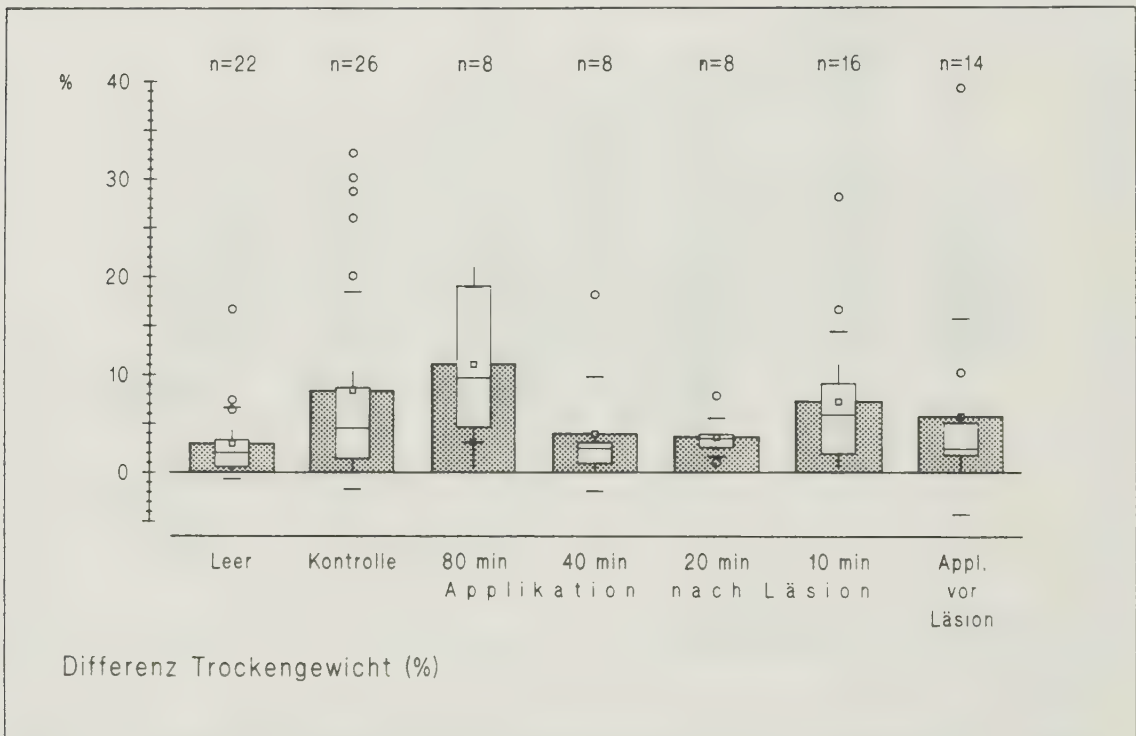


Abb. 13b: Differenz Trockengewicht (Diskussionsdaten/n=102)

der größte Schnittfehler, der (Ausnahme) während der chirurgischen Manipulation vorkam, nicht bemerkt wurde. Er betrug immerhin fast 33% (Kontrolltier).

In Abbildung 13b werden diese Verhältnisse durch die Hinzuziehung der prätraumatischen Werte verschleiert, da die prätraumatischen Tiere von [13] ja im Durchschnitt um ca. 100 g leichter waren. Die Werte sind jedoch vergleichbar.

Insgesamt kann beim Vergleich der Versuchsgruppen für die Diskussion von erstaunlich ähnlichen Basisbedingungen gesprochen werden, wenn man bedenkt, daß diese 102 Tiere aus zwei Tierstämmen herrühren (vgl. Kapitel 2.3.1: Herkunft), im Prinzip, neben den eigenen, noch 2 Tierversuche beinhalten und in einem Zeitraum von 1986 bis 1989 von unterschiedlichen Untersuchern entstanden sind.

2.4 Statistik

2.4.1 Boxplot-Methode

Ebenso wie in den Arbeiten von [13] und [17], wurde zur Darstellung der Daten die Boxplot-Methode benutzt. Ergänzt durch Mittelwert und Standardabweichung ist diese Methode eine sehr "aufrichtige", da sehr transparente Art zur Darstellung von biologischen Daten; erkennbar sind alle bekannten Schwächen wie Streuungen, schiefe Verteilungen, Deckeneffekte, Ausreißer usw. [13, 52, 64]. Zum besseren Verständnis sei diese Methode an dieser Stelle nochmals dargelegt (Abb. 14):

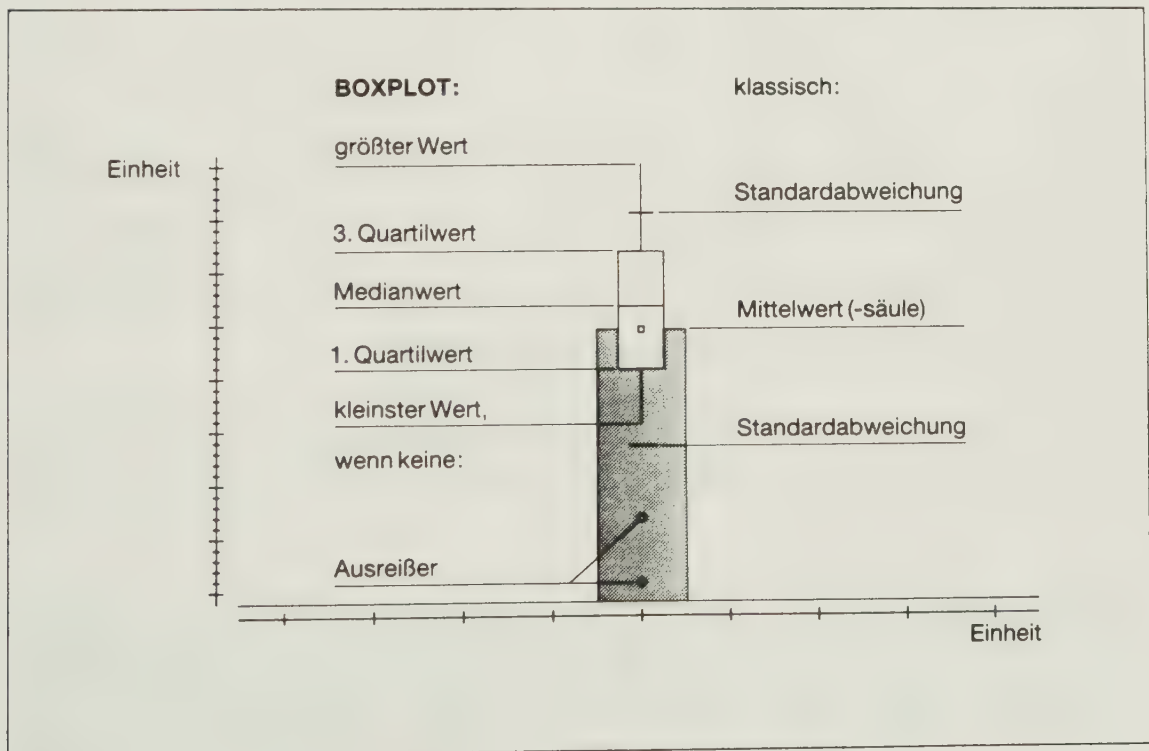


Abb. 14: Boxplot-Darstellung nach [13]

In Abb. 14 ist "der Median der Wert, vor dem ca. 50% der Meßwerte liegen. Um ihn herum wird als Kasten das untere (1.) und obere (3.) Quartil eingezeichnet. Damit beinhaltet der Kasten die inneren 50% der Meßwerte (Interquartilsabstand). Ca. 25% der Werte liegen oberhalb, ca. 25% unterhalb des Kastens. Aus der Lage des Medians innerhalb des Kastens können die Symmetrie-Verhältnisse abgelesen werden: Liegt der Median genau in der Mitte des Kastens, ist die Verteilung zumindest im inneren Bereich symmetrisch, liegt er exzentrisch an einem der beiden Enden, ist die Verteilung schief. Eine Linie ist vom oberen und unteren Ende des Kastens zum äußersten Meßwert (ggf. größter bzw. kleinster Wert) gezogen, der nicht weiter als eine Kastenlänge vom Kastenende entfernt ist. Punkte jenseits dieser Entfernung werden individuell aufgetragen (Ausreißer)." (Zit. aus [13]).

2.4.2 Berechnungsformeln

Die Berechnungsformeln sind in den Arbeiten von [13, 17, 54] minutiös beschrieben. Sie wurden im eigenen Versuch absolut identisch angewandt. Da fast alle Rechenoperationen im Prinzip auf einem einfachen Dreisatz, z.B. zwischen traumatisierter und nicht traumatisierter Hirnhälfte, beruhen, seien sie hier nicht nochmals dargelegt. Interessant ist jedoch die Herleitung der kompensierten Feuchtgewichts bzw. Schwellungsformel aus [13]. Prinzip und Wert seien nochmals beschrieben:

Auch im Verlauf der eigenen Tierversuche schien eine chirurgische Verbesserung der exakt mittigen Hirnteilung nicht möglich.

Grundgedanke einer Schnittfehlerkompensation von Meßwerten ist die Erstellung einer gültigen mathematischen Beziehung für einen exakt mittigen Schnitt, der gleich große Hirnhälften erzeugt [13]:

$$\text{Trg.}_{\text{tr.}} = \text{Trg.}_{\text{n.tr.}} = 1/2 (\text{Trg.}_{\text{tr.}} + \text{Trg.}_{\text{n.tr.}})$$

Das heißt, bei mittigem Schnitt sind die Hirnhälften in getrocknetem Zustand gleich groß; d.h. - siehe Formel - das Trockengewicht (Trg) der traumatisierten (tr.) Hemisphäre ist gleich dem Trockengewicht der nicht traumatisierten (n.tr.) Hemisphäre, ist gleich die Hälfte aus der Summe beider Trockengewichte.

Im normalen Dreisatz der "unkompensierten Feuchtgewichtsformel" wird nun, anstatt des "einfachen Trockengewichts: Trg." die Bedingung für ideal-mittigen Schnitt:

$$1/2 (\text{Trg.}_{\text{tr.}} + \text{Trg.}_{\text{n.tr.}})$$

eingesetzt und man erhält nach einigen algebraischen Umformungen die **kompensierten** (komp.) Berechnungsformeln für Feuchtgewicht (Fg) und Schwellung (Schw); (W = Wassergehalt):

$$\text{komp.Fg}_{\text{tr./n.tr.}} (\text{g}) = \frac{1/2 (\text{Trg.}_{\text{tr.}} + \text{Trg.}_{\text{n.tr.}})}{1 - \frac{W_{\text{tr./n.tr.}}}{100}}$$

$$\text{komp.Schw} (\%) = \frac{W_{\text{tr.}} - W_{\text{n.tr.}}}{100 - W_{\text{tr.}}} \times 100$$

In der Arbeit von [13] ist die streuungsreduzierende Wirkung bewiesen. Außer in der eigenen Arbeit hat sich dieses Berechnungsprinzip auch bei [17] und [54] sehr bewährt.

2.4.3 Statistische Tests

Zur statistischen Analyse von Zeit-Wirkungs-Beziehungen wurden mehrere Ödem- und Laborparameter als Zielgrößen ausgewählt. Um einen annähernd linearen Zusammenhang zwischen der Zeitdauer bis zur Applikation nach Läsion und der jeweiligen Wirkung zu erreichen, wurde - analog zu [13, 17] bei der Untersuchung von Dosis-Wirkungsbeziehungen - eine logarithmische Zeitskala gewählt: Für den Zeitpunkt 10 min. nach Läsion steht 1, für 20 min. 2, für 40 min. 3 und für 80 min. 4. Die Wahl der Art der Logarithmierung beeinflusst die Ergebnisse nur unwesentlich.

Die Annahme eines linearen Zusammenhangs zwischen dem logarithmierten Zeitabstand und der Zielgröße bedeutet anschaulich, daß eine Veränderung des Zeitabstandes um einen bestimmten multiplikativen Faktor (hier 2) eine vom Ausgangsabstand unabhängige, gleichbleibende Veränderung der Zielgröße bewirkt.

Die Ergebnisse bei Dexamethasongabe vor Läsion können in die Analysen des logarithmisch-linearen Zusammenhangs zwischen dem Zeitabstand der Medikationsgabe und den Wirkparametern nicht einbezogen werden, zum einen wegen der Logarithmierung des Zeitabstandes, zum anderen aber auch wegen eines nicht ganz vergleichbaren Dosierungsschemas; sie sind aber gleichwohl interessante Vergleichsgrößen.

Die Überprüfung der Annahme eines linearen Zusammenhangs zwischen dem logarithmierten Zeitabstand und der jeweiligen Zielgröße erfolgte jeweils mit einem varianzanalytischen Linearitätstest [60]. Dabei erhaltene p-Werte über 0,05 bedeuten, daß die vorliegenden Daten nicht gegen die gemachte Annahme eines logarithmischlinearen Modells sprechen.

Da die Daten nicht gegen die Annahme eines logarithmisch-linearen Modells sprechen, wurde anschließend eine lineare Regressionsanalyse mit dem Zeitabstand in der oben angegebenen logarithmischen Skala als der unabhängigen und der jeweiligen Zielgröße als der abhängigen Variablen mit den üblichen Annahmen (unabhängige gleiche Normalverteilung der Fehlerterme) durchgeführt. Die Steigung der Regressionsgeraden und der Regressionskoeffizient wurden dann zweiseitig gegen 0 getestet.

2.4.4 Statistische Ergebnisse

Überprüfung des mathematischen Modells

Tabelle 2 zeigt, daß die Überprüfung der Annahme eines linearen Zusammenhangs zwischen dem logarithmierten Zeitabstand und verschiedenen Wirkparametern mit einem varianzanalytischen Linearitätstest [60] bei 2 und 36 Freiheitsgraden p-Werte über 0,10 ergibt.

Parameter	Linearitätstest F	P
Diff. Wassergehalt	0,126	> 0,10
komp. Schwellung	0,142	> 0,10
relative komp. Schw.	0,178	> 0,10
Diff. Na	0,148	> 0,10
Na tr. Seite	0,437	> 0,10
rel Na tr. Seite	0,470	> 0,10
Diff. K	1,348	> 0,10
K tr. Seite	0,0876	> 0,10
rel. K tr. Seite	0,0444	> 0,10

Tab. 2: Logarithmisch-lineare Zeit-Wirkungsbeziehungen:
Test auf Linearität

Das bedeutet, daß die vorliegenden Daten jeweils nicht gegen die gemachte Modellannahme eines bis auf zufällige Abweichungen linearen Zusammenhangs zwischen dem logarithmierten Zeitabstand und dem jeweiligen Wirkparameter sprechen.

Regressionsanalyse mit Signifikanzbetrachtung

Somit kann zur Signifikanzüberprüfung der Zeit-Wirkungsbeziehung bei allen Parametern die Testung dieser linearen Steigungen gegen 0 herangezogen werden.

Die Ergebnisse der linearen Regressionsanalysen mit dem Zeitabstand der Medikation von der Läsion in der oben angegebenen logarithmischen Skala als unabhängiger und verschiedenen Wirkparametern als jeweils abhängiger Variablen mit den üblichen Annahmen (unabhängige gleiche Normalverteilungen der Fehlerterme) sind in Tabelle 3 aufgeführt:

Parameter	Achsenabschnitt	Steigung	Regressionskoeffizient	2-seitige Tests Steigung gegen 0 r gegen 0	
			r	t	p
Diff. Wassergeh.	1,979	0,1289	0,311	2,01	0,05
komp. Schw.	9,860	0,8768	0,341	2,23	0,03
rel. komp. Schw.	66,13	5,604	0,320	2,08	0,04
Diff. Na	48,77	10,09	0,569	4,27	<0,001
Na tr.Seite	184,1	5,494	0,432	2,95	0,01
rel. Na tr. Seite	71,19	5,540	0,414	2,81	0,01
Diff. K	- 22,35	- 1,113	0,0817	-0,51	0,62
K tr.Seite	210,4	- 5,100	0,494	-3,50	<0,002
rel. K tr. Seite	74,93	-18,05	0,486	-3,42	<0,002

Tab. 3: Logarithmisch lineare Zeit-Wirkungsbeziehungen: Kenngrößen der Regressionsgeraden und zugehörige Signifikanztests

Bei allen betrachteten Wirkparametern außer bei der absoluten Differenz der Kaliumwerte sind sowohl die Steigung der Regressionsgeraden als auch der Korrelationskoeffizient beim zweiseitigen Testen signifikant von 0 verschieden. Bei der absoluten Differenz der Natriumwerte ist der p-Wert jeweils kleiner als 0,001.

3 E r g e b n i s s e

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen an 32 Ratten (vgl. Kapitel 2.3: Versuchstiere) dargelegt. Neben den 4 Leertieren (keine Läsion, keine Therapie) und den 4 Kontrolltieren (Läsion, keine Therapie) kamen je 8 Dexamethasontiere mit einem zeitlich abgestuften Cortisonschema von 20, 40 und 80 Minuten zwischen Läsion und initialer Dexamethasongabe zum Einsatz. Die Verumtiere erhielten entsprechende Humandosen von 500 mg initial, dann noch 4 mal 200 mg Dexamethason, bevor sie 24 Stunden nach Läsion zur Auswertung getötet wurden (vgl. Kapitel 2.1/2.2: Versuchsaufbau/Versuchstechnik).

3.1 Zeitabhängige eigene Ödemdaten

3.3.1 Kompensiertes Feuchtgewicht (mg)

Das kompensierte Feuchtgewicht (mg) ist die unverrechnete Darstellung der jeweils getrennt dargestellten Hirnhemisphären (traumatisiert/nicht traumatisiert) innerhalb der einzelnen Behandlungsgruppen. Die Berechnung ist bei ähnlichen Streuungen innerhalb der Gruppen weitestgehend unabhängig von Gewebeverlusten bei Entnahme bzw. Schnittfehlern bei Hirnteilung [13] (vgl. auch Kapitel 2.3.5: Schnittfehler und 2.4.2: Berechnungsformeln).

Abb. 15 zeigt im Rahmen einer leider erheblichen Streuung ein annähernd ähnliches Niveau der nicht traumatisierten Seite. Die Zunahme der Wirkung des Dexamethasons mit kürzer werdenden Zeitabständen zwischen Läsion und Cortison-Initialapplikation ist nur zu erahnen. Möglicherweise haben die unterschiedlichen Streuungen innerhalb der Gruppen der Trockengewichte, abhängig vom Körpergewicht (vgl. Abb. 11a: Körpergewicht) und Schnittfehler (Abb. 13a: Differenz Trockengewicht) einen streuungsvergrößern- den Einfluß.

		LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 80 MIN PO. TR.	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 40 MIN PO. TR.	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 20 MIN PO. TR.
NICHTRAUM	TIERZAHL N	4	4	8	8	8
	MITTELWERT	754 171	735 103	727 071	738 678	735 645
	STANDARDABWEICHUNG	5 1962	30 8869	36 3161	29 9189	32 3949
	KLEINSTER WERT	748 01	694 25	672 40	692 40	709 57
	1. QUARTILWERT	749 050	703 228	705 425	716 882	712 041
	MEDIANWERT	754 242	740 179	727 363	740 741	721 661
TRAUM SEITE	3. QUARTILWERT	759 223	761 901	737 430	761 906	757 263
	GROESSTER WERT	760 19	765 80	799 97	786 22	802 09
	TIERZAHL N	4	4	8	8	8
	MITTELWERT	757 640	844 690	823 045	832 536	818 058
	STANDARDABWEICHUNG	6 4550	18 3938	35 9026	15 7571	42 8352
	KLEINSTER WERT	752 12	824 32	787 42	808 48	781 67
TRAUM SEITE	1. QUARTILWERT	752 738	826 726	795 252	819 628	791 940
	MEDIANWERT	755 794	846 865	812 336	832 105	801 552
	3. QUARTILWERT	764 389	860 479	858 172	849 158	839 190
	GROESSTER WERT	766 85	860 71	885 73	851 84	911 85

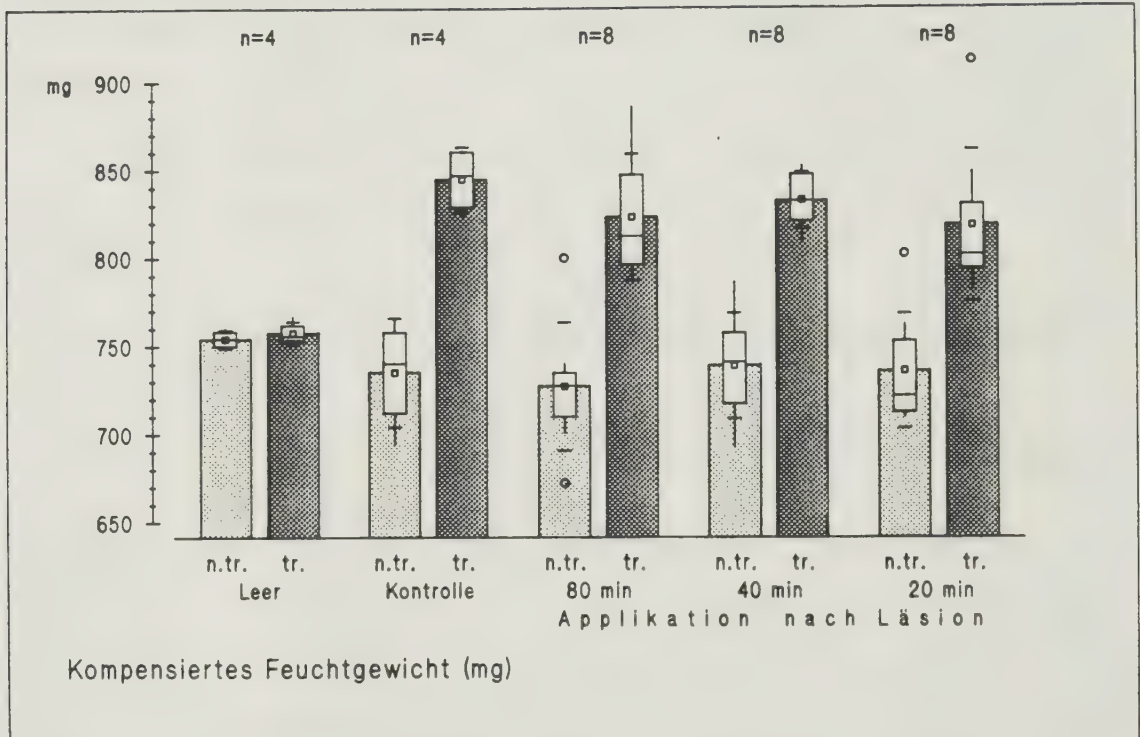


Abb. 15: Kompensiertes Feuchtgewicht (eigene Ergebnissen/n = 32)

3.1.2 (Relative) kompensierte Schwellung (%)

"Die kompensierte Schwellung (Abb. 16) wird errechnet, indem das kompensierte Feuchtgewicht der nicht traumatisierten Hirnhemisphäre als 100% definiert und die Differenz des kompensierten Feuchtgewichtes der traumatisierten zur nicht traumatisierten Seite dazu entsprechend in % berechnet wird" [13]. Dies entspricht einem einfachen Dreisatz zwischen traumatisierter und nicht traumatisierter Hirnhemisphäre, ausgehend von den kompensierten Feuchtgewichten (vgl. Abb. 15: Kompensiertes Feuchtgewicht).

	LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 80 MIN PO TR	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 40 MIN PO TR	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 20 M PO TR
TIERZAHL N	4	4	8	8	8
MITTELWERT	0.462	14.988	13.301	12.807	11.178
STANDARDABWEICHUNG	0.8228	2.6783	4.3415	3.1389	1.7007
KLEINSTER WERT	-0.42	12.39	9.10	8.35	8.84
1. QUARTILWERT	-0.315	12.848	10.065	10.304	9.460
MEDIANWERT	0.436	14.411	11.668	12.125	11.367
3. QUARTILWERT	1.263	17.704	17.756	16.236	12.677
GROSSTER WERT	1.39	18.74	20.72	16.76	13.68

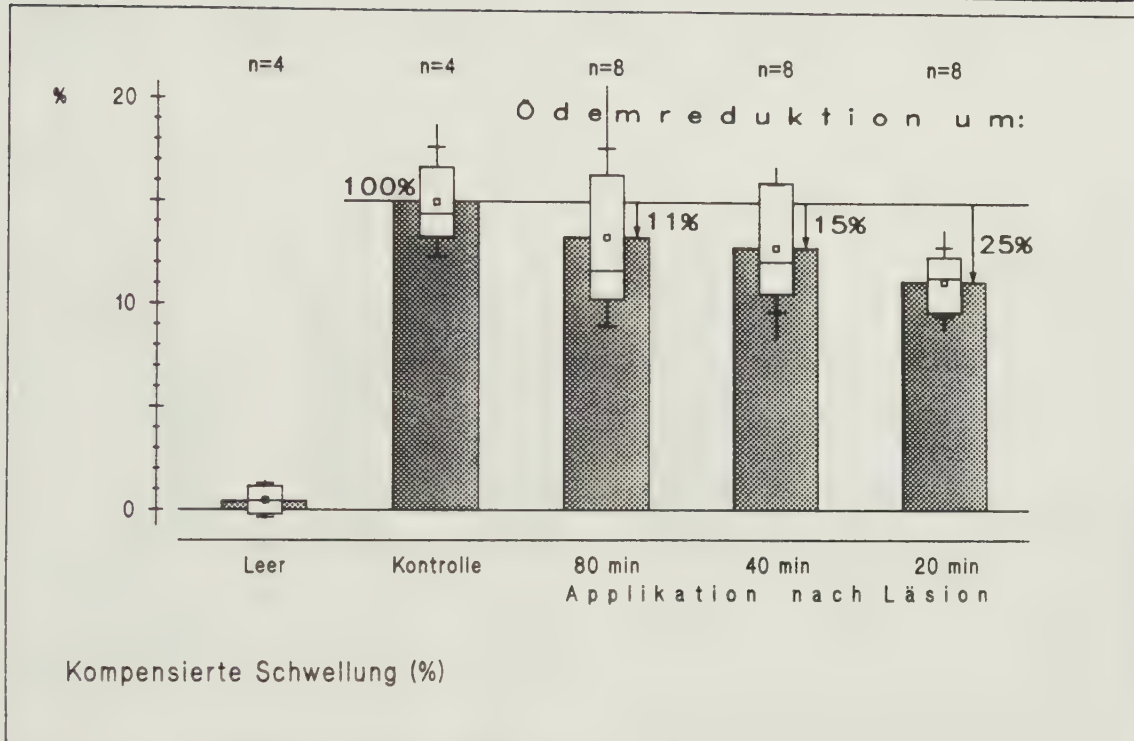


Abb. 16: Kompensierte Schwellung (eigene Ergebnisdaten/
n = 32)

"Setzt man den mittleren Leerwert der kompensierten Schwellung zu 0 % und den mittleren Kontrollwert zu 100 %, kann man die sog. relativen kompensierten Schwellungen (Abb. 17) der Dexamethasongruppen prozentual darauf beziehen. Vorteil kann sein, daß zeitabhängige Veränderungen, die von Serie zu Serie über längere Zeiträume auftreten können, dadurch eliminiert werden. Außerdem ist, abhängig von der Cortisondosis, die Wirkung in % ("Ödemreduktion" in %) an den Mittel- oder Medianwerten direkt ablesbar" [13]. Diese Darstellungsweise kann gerade für die Diskussionsdaten (102 Tiere aus 3 Tierversuchen im Verlauf von 4 Jahren von 3 Untersuchern) bedeutungsvoll werden.

	LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 80 MIN PO TR.	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 40 MIN PO TR.	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 20 MIN PO TR.
TIERZAHL N	4	4	8	8	8
MITTELWERT	0.010	99.985	88.374	84.980	73.767
STANDARDABWEICHUNG	5.6582	18.4339	29.8812	21.6039	11.7055
KLEINSTER WERT	-6.04	82.13	59.49	54.28	57.70
1. QUARTILWERT	-5.330	85.262	66.110	67.750	61.945
MEDIANWERT	-0.165	96.015	77.140	80.285	75.060
3. QUARTILWERT	5.525	118.677	119.037	108.580	84.085
GROSSTER WERT	6.41	125.78	139.41	112.21	91.02

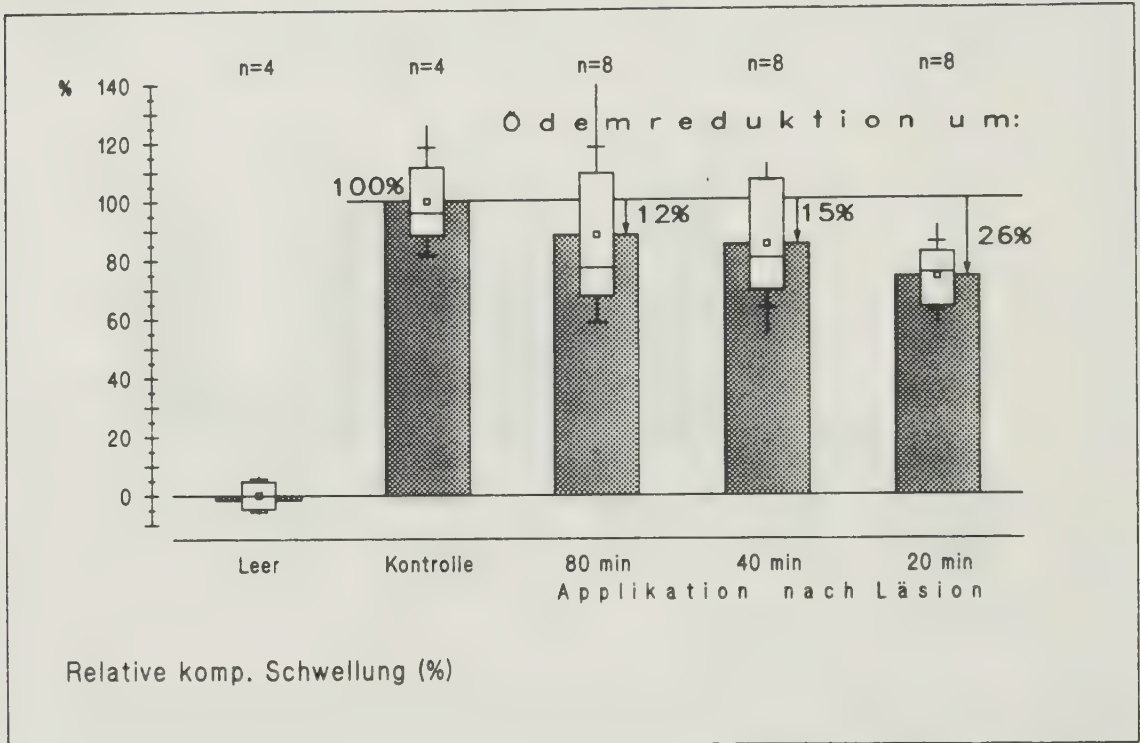


Abb. 17: Relative kompensierte Schwellung (eigene Ergebnissen/n = 32)

Beide Abbildungen (16 und 17) zeigen deutlich eine zeitabhängige Dexamethasonwirkung. Bei einer posttraumatischen Zeitverzögerung der Cortisongabe von 20 Minuten wird das Ödem um 25% reduziert, während nach 40 und 80 Minuten nur noch schwächere Wirkungen zwischen 11 und 15% nachweisbar sind. Eine relevante antiödematöse Wirkung scheint also an der Ratte nur etwa bis zu einer halben Stunde zwischen Trauma und initialer Cortisongabe erzielbar zu sein.

3.1.3 Differenz Wassergehalt (%)

"Der Wassergehalt (%) einer jeden Hirnhälfte in % ist die Gewichts-differenz von Feucht- zu Trockengewicht bezogen auf das Feuchtgewicht, also der prozentuale Wasseranteil am Feuchtgewicht - ebenfalls ein Dreisatz zwischen Feucht- und Trockengewicht. Er stellt ein Maß für den gesamten (einschließlich des pathologischen Ödems) Wassergehalt der jeweiligen Hirnhälfte dar.

Die Differenz Wassergehalt (%) (Abb. 18) in Prozentpunkten der Wassergehalte zweier Hirnhälften bietet, ähnlich wie die Schwellung, ein Maß für die pathologische Wasseransammlung der traumatisierten Hirnhälfte. Der Vorteil dieser klassischen Betrachtung des Unterschieds zwischen den beiden Hirnhälften liegt ebenfalls in der Volumenunabhängigkeit (unabhängig von Trennfehlern bzw. Gewebeverlusten)" [13].

	LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 80 M PO TR	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 40 MIN PO TR	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 20 MIN PO TR
TIERZAHL N	4	4	8	8	8
MITTELWERT	0 096	2 788	2 497	2 399	2 163
STANDARDABWEICHUNG	0 1736	0 3363	0 6793	0 4708	0 2897
KLEINSTER WERT	-0 09	2 43	1 86	1 72	1 73
1 QUARTILWERT	-0 069	2 505	1 953	2 042	1 861
MEDIANWERT	0 093	2 737	2 225	2 304	2 193
3 QUARTILWERT	0 264	3 121	3 223	2 881	2 445
GROSSTER WERT	0 29	3 24	3 62	3 01	2 50

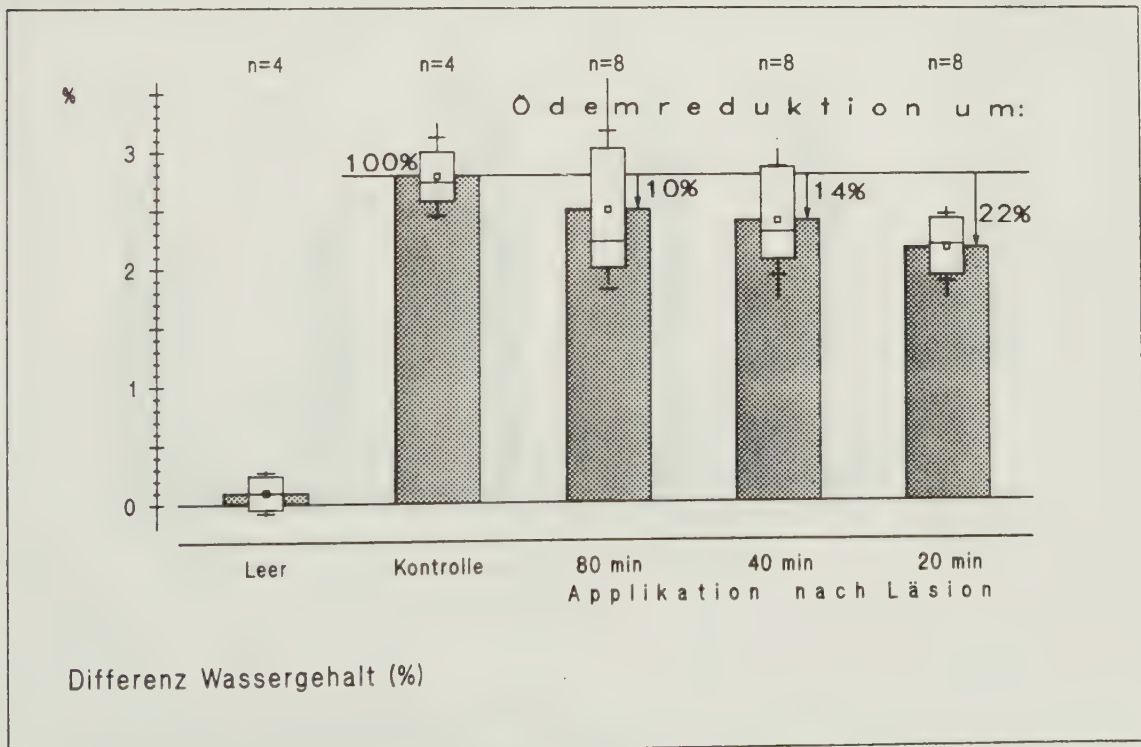


Abb. 18: Differenz Wassergehalt (eigene Ergebnisdaten/
n = 32)

Abbildung 18: "Differenz Wassergehalt" zeigt fast identisch mit den Abbildungen 16 und 17: "(Relative) kompensierte Schwellung" eine zeitabhängige Cortisonwirkung. Das Niveau ist ähnlich anderen Untersuchungen [13, 17, 54] geringfügig niedriger. Der "Abbruch" relevanter Cortisonwirkungen an der Ratte liegt ebenfalls bei einer Cortisongabe spätestens 1/2 Stunde nach Trauma.

3.2 Zeitabhängige eigene Natriumwerte

3.2.1 (Relative) Natriumwerte (mval/kg Trg./%)

		LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 80 MIN PO TR	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 40 MIN PO TR	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 20 MIN PO TR
NICHTRAUM	TIERZAHL N	4	4	8	8	8
	MITTELWERT	114 691	117 975	117 699	124 054	119 236
	STANDARDABWEICHUNG	4 4252	14 0153	14 6281	6 4952	12 2678
	KLEINSTER WERT	110 90	107 05	109 60	113 30	106 70
	1. QUARTILWERT	111 285	108 033	113 760	117 358	109 532
	MEDIANWERT	113 456	113 254	118 812	126 747	118 432
	3. QUARTILWERT	119 331	132 638	121 831	128 218	121 767
TRAUM SEITE	GROESSTER WERT	120 95	138 35	122 86	131 98	146 21
	TIERZAHL N	4	4	8	8	8
	MITTELWERT	118 659	212 362	206 094	202 627	191 217
	STANDARDABWEICHUNG	5 5199	25 5661	14 6150	13 3554	17 7309
	KLEINSTER WERT	112 71	185 29	175 08	184 24	165 24
	1. QUARTILWERT	113 357	187 952	200 264	190 401	170 946
	MEDIANWERT	118 907	213 756	209 474	203 610	199 803
	3. QUARTILWERT	123 714	235 378	216 268	216 799	205 474
	GROESSTER WERT	124 11	236 65	223 02	218 98	207 97

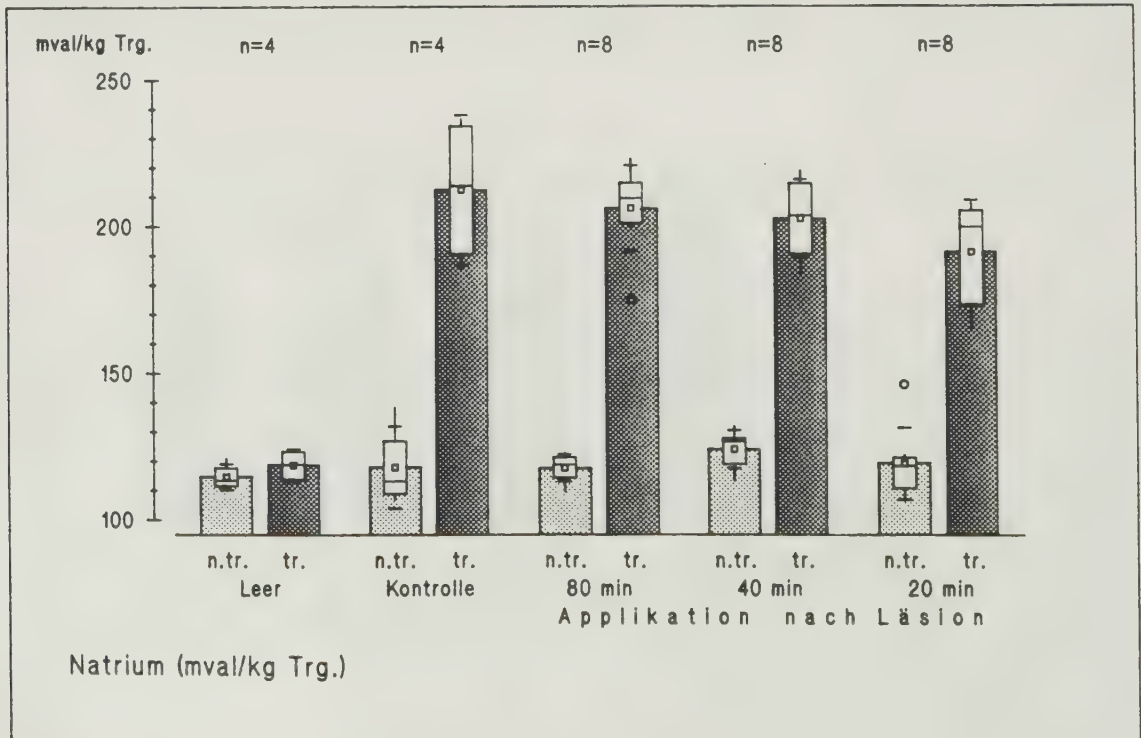


Abb. 19: Natriumwerte (eigene Ergebnisdaten/n = 32)

Die normalen, seitengesprenten (traumatisiert, nicht traumatisiert) Natriumwerte (mval/kg Trg.) (Abb. 19) erlauben die Betrachtung dieses Elektrolytes ohne Einfluß der Gegenseite, isoliert jede Hemisphäre jede Gruppe. Die relativen Natriumwerte (%) (Abb. 20) beziehen die Leertiere und die nicht traumatisierten Kontrolltiere auf 0%, hingegen die traumatisierten Kontrolltiere auf 100%. Damit läßt sich die gleichbleibende Basis der nicht traumatisierten Seite um 0% besser kontrollieren; die Abweichung von den 100% der traumatisierten Kontrolltiere entspricht der direkten Cortisonwirkung des Parameters Natrium.

		LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 80 MIN PO TR	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 40 MIN PO TR	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 20 MIN PO TR
NICHTRAUM	TIERZAHL N	4	4	8	8	8
	MITTELWERT	-2.067	1.362	1.075	7.717	2.684
	STANDARDABWEICHUNG	4.6246	14.6450	4.8334	6.7876	12.8194
	KLEINSTER WERT	-6.03	-10.06	-7.39	-3.52	-10.42
	1. QUARTILWERT	-5.627	-9.028	-3.040	0.720	-7.457
	MEDIANWERT	-3.360	-3.570	-2.240	10.530	1.845
TRAUM SEITE	3. QUARTILWERT	2.785	16.685	5.390	12.070	5.325
	GROESSTER WERT	4.48	22.65	6.47	16.00	30.87
	TIERZAHL N	4	4	8	8	8
	MITTELWERT	2.080	100.002	93.451	89.829	77.906
	STANDARDABWEICHUNG	5.7660	26.7179	15.2728	13.9570	18.5280
	KLEINSTER WERT	-4.14	71.71	61.04	70.61	50.76
TRAUM SEITE	1. QUARTILWERT	-3.462	74.495	87.357	77.052	56.722
	MEDIANWERT	-2.340	101.455	96.985	90.855	86.880
	3. QUARTILWERT	7.362	124.057	104.082	104.640	92.802
	GROESSTER WERT	7.78	125.39	111.14	106.92	95.41

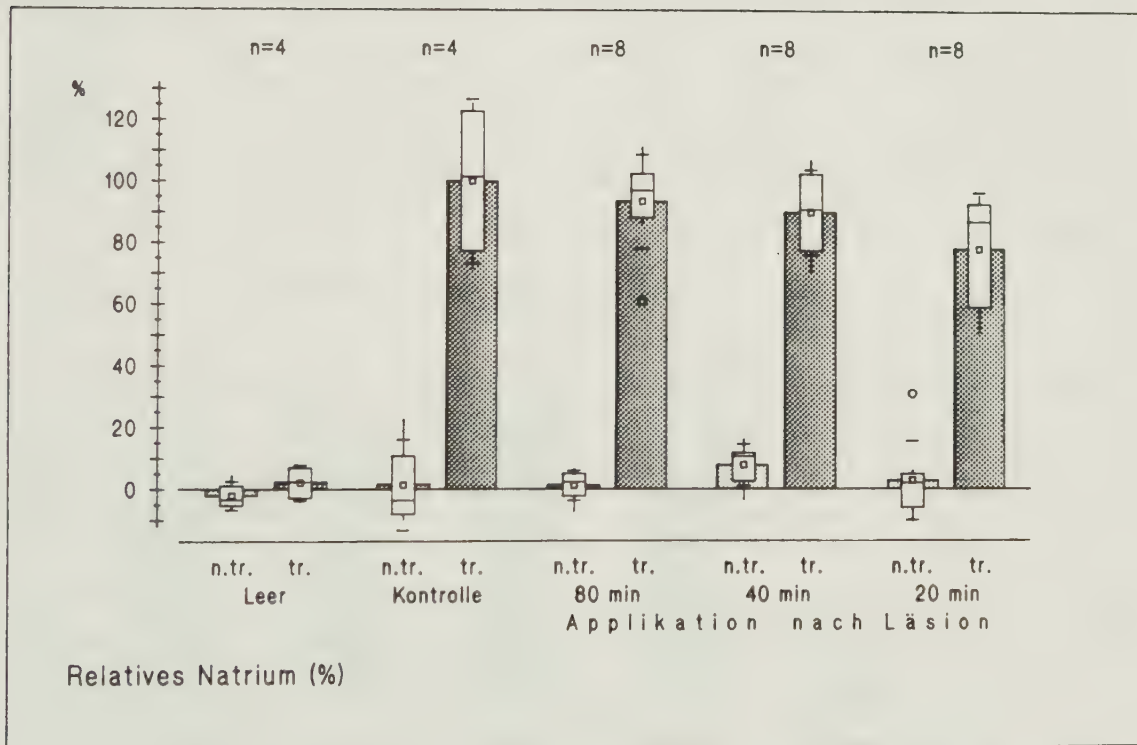


Abb. 20: Relative Natriumwerte (eigene Ergebnisdaten/
n = 32)

In den Abbildungen 19 und 20 wird eine erstaunlich gleichbleibende "Null-Basis" der nicht traumatisierten Hirnhälften deutlich. Durch die Läsion allein zeigt sich bei den traumatisierten Tieren der Kontrollgruppe ein deutlicher Natriumanstieg. Dieser wiederum wird stark zeitabhängig durch Cortison beeinflusst. Verstreichen 20 Minuten zwischen Läsion und Dexamethasonapplikation, ist noch eine deutliche Wirkung vorhanden; nach 40 und 80 Minuten ist dieser natriumreduzierende Effekt erheblich diskreter. Auffällig ist der zu erwartende parallele Verlauf zu den Ödemdaten (z.B. zu Abb. 16: Kompensierte Schwellung).

3.2.2 Natriumdifferenz (mval/kg Trg.)

An der absoluten Natriumdifferenz (mval/kg Trg.) (Abb. 21) zwischen der traumatisierten und nicht traumatisierten Hirnhälfte ist die pathologische Natriumerhöhung durch die Läsion (Kontrolltiere) und der Einfluß eines Medikamentes auf sie direkt ablesbar.

	LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 80 MIN PO TR	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 40 MIN PO TR	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 20 MIN PO TR
TIERZAHL N	4	4	8	8	8
MITTELWERT	3.969	94.387	88.394	78.573	71.981
STANDARDABWEICHUNG	5.1512	35.9830	15.5290	16.8385	25.7108
KLEINSTER WERT	0.83	57.61	62.00	55.60	22.55
1 QUARTILWERT	1.014	60.648	79.467	63.539	53.215
MEDIANWERT	1.687	95.168	88.156	78.962	84.897
3 QUARTILWERT	9.205	127.345	99.952	94.466	88.731
GROSSTER WERT	11.67	129.60	113.42	103.30	98.92

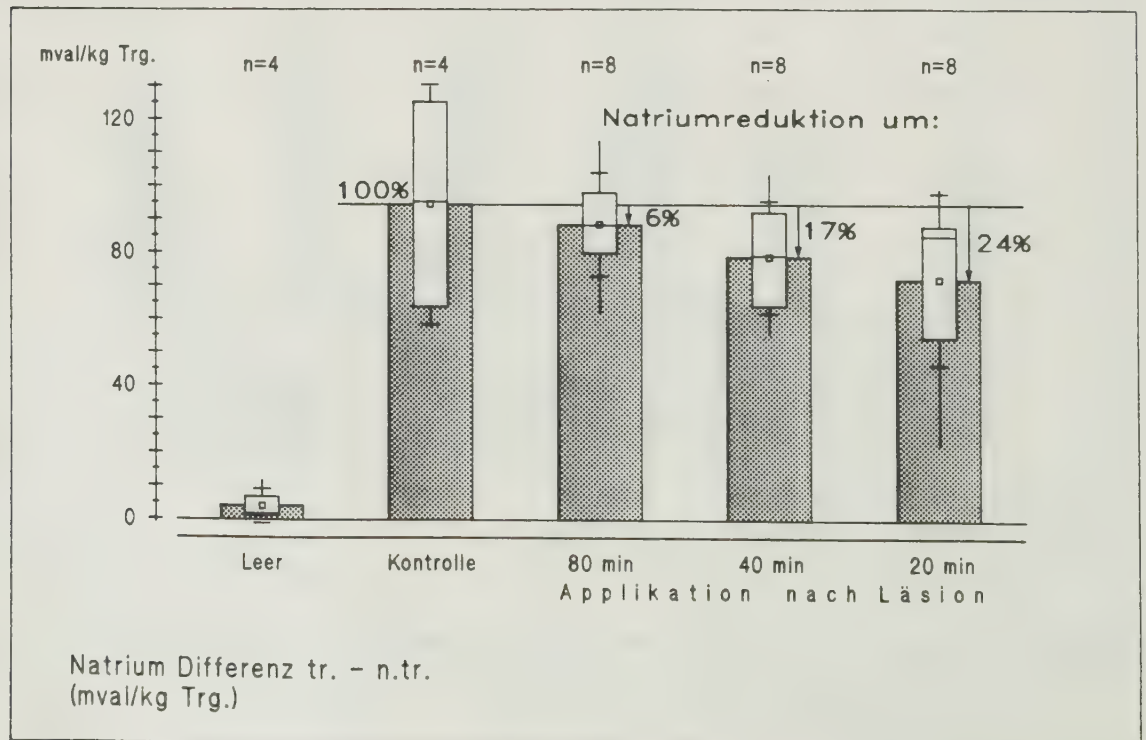


Abb. 21: Natriumdifferenz (eigene Ergebnisdaten/n = 32)

Abbildung 21 zeigt den deutlich zeitabhängigen natrium-reduzierenden Effekt des eingesetzten Corticoids Dexamethason. Ein Vergleich der Natriumwerte zu Abb. 16: "Kompensierte Schwellung" macht die Parallelität zu den Ödemdaten deutlich (Tab. 4).

	80 min.	40 min.	20 min.
	Applikation nach Läsion		
- Ödemreduktion :	11 %	15 %	25 %
- Natriumreduktion:	6 %	17 %	24 %

Tab. 4: Vergleich der zeitabhängigen Wirkungen der Ödem- mit den Natriumwerten (eigene Ergebnisdaten/n = 32)

Tabelle 4 belegt insgesamt eine hohe Konsistenz der Ödem- und Natriumwerte.

3.3 Zeitabhängige eigene Kaliumwerte

Insgesamt streuen die Kaliumwerte sehr, so daß bei den eigenen Tieren (n = 32) keine relevanten Signifikanzen zu erzielen waren. Trotzdem seien die Kaliumwerte dargestellt, weil sie von der Tendenz her den pathophysiologischen Vorstellungen entsprechen (umgekehrt proportionaler Verlauf zu Ödem- und Natriumwerten).

3.3.1 (Relative) Kaliumwerte (mval/kg Trg./%)

Die Erklärungen zu Errechnung und Aussagekraft der Abbildungen 22 und 23 sind dem entsprechenden Abschnitt des vorher beschriebenen Elektrolytes "Natrium" (vgl. Kapitel 3.2.1: (Relative) Natriumwerte) zu entnehmen.

"Elektronenmikroskopische Untersuchungen belegen, daß die Zellen der lädierten Hemisphäre traumabedingt zerstört werden [51]. Es ist daher damit zu rechnen, daß das intrazelluläre, dann "freie" Kalium in der Zeit zwischen Läsion und Tötung (24 Stunden) aus diesem Hirnareal wegtransportiert wird [39]. Es sind daher in den lädierten Hirnhälften traumabedingte niedrigere Kaliumkonzentrationen zu erwarten" [13].

		LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 80 MIN PO TR	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 40 MIN PO TR	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 20 MIN PO TR
NICHTTRAUM	TIERZAHL N	4	4	8	8	8
	MITTELWERT	215 373	211 704	219 310	221 997	215 104
	STANDARDABWEICHUNG	5 9143	15 6118	13 8077	23 1711	11 1979
	KLEINSTER WERT	209 97	194 82	203 25	198 81	200 61
	1. QUARTILWERT	210 864	196 625	209 061	202 215	204 899
	MEDIANWERT	213 867	213 484	217 766	216 518	214 801
	3. QUARTILWERT	221 389	225 002	224 447	244 645	226 815
	GROESSTER WERT	223 79	225 02	248 49	260 63	230 75
TRAUM SEITE	TIERZAHL N	4	4	8	8	8
	MITTELWERT	216 318	189 561	190 375	195 371	198 797
	STANDARDABWEICHUNG	7 5884	21 1763	9 1710	11 6879	14 9571
	KLEINSTER WERT	209 96	173 17	177 88	178 08	171 98
	1. QUARTILWERT	210 949	173 507	182 013	187 010	189 344
	MEDIANWERT	213 986	183 224	188 495	194 233	199 916
	3. QUARTILWERT	224 019	211 952	198 494	203 260	209 118
	GROESSTER WERT	227 34	218 63	204 31	215 69	221 74

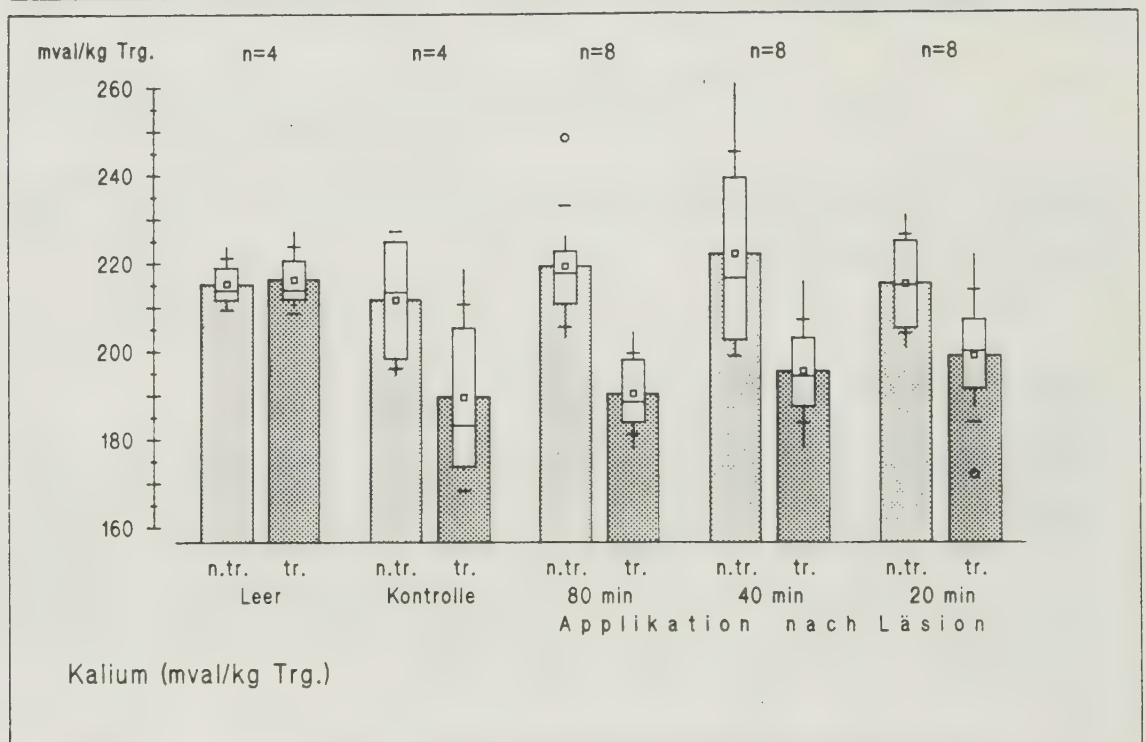


Abb. 22: Kaliumwerte (eigene Ergebnisdaten/n = 32)

Diese Erwartungen werden erfüllt. Die Abbildungen 22 und 23 zeigen bei den Leertieren und allen anderen nicht traumatisierten Tieren ein etwa gleich bleibendes Niveau mit relativ großer Streubreite.

		LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 80 MIN PO TR	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 40 MIN PO TR	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 20 MIN PO TR
NICHTRAUM	TIERZAHL N	4	4	8	8	8
	MITTELWERT	98 187	84 230	113 162	123 381	97 162
	STANDARDABWEICHUNG	22 4847	59 3773	52 5178	88 1370	42 5918
	KLEINSTER WERT	77 63	20 02	52 07	35 17	42 03
	1. QUANTILWERT	81 037	26 875	74 175	48 137	58 345
	MEDIANWERT	92 455	91 005	107 285	102 540	96 005
	3. QUANTILWERT	121 070	134 810	132 700	209 525	141 710
TRAUM SEITE	GROESSTER WERT	130 21	134 89	224 16	270 33	156 68
	TIERZAHL N	4	4	8	8	8
	MITTELWERT	101 782	0 005	3 104	22 105	35 134
	STANDARDABWEICHUNG	28 8636	80 5486	34 8768	44 4519	56 8891
	KLEINSTER WERT	77 60	-62 36	-44 41	-43 65	-66 85
	1. QUANTILWERT	81 357	-61 060	-28 705	-9 697	-0 820
	MEDIANWERT	92 915	-24 100	-4 050	17 775	39 330
TRAUM GEGENSEITE	3. QUANTILWERT	131 075	85 175	33 985	52 107	74 395
	GROESSTER WERT	143 70	110 58	56 12	99 38	122 40

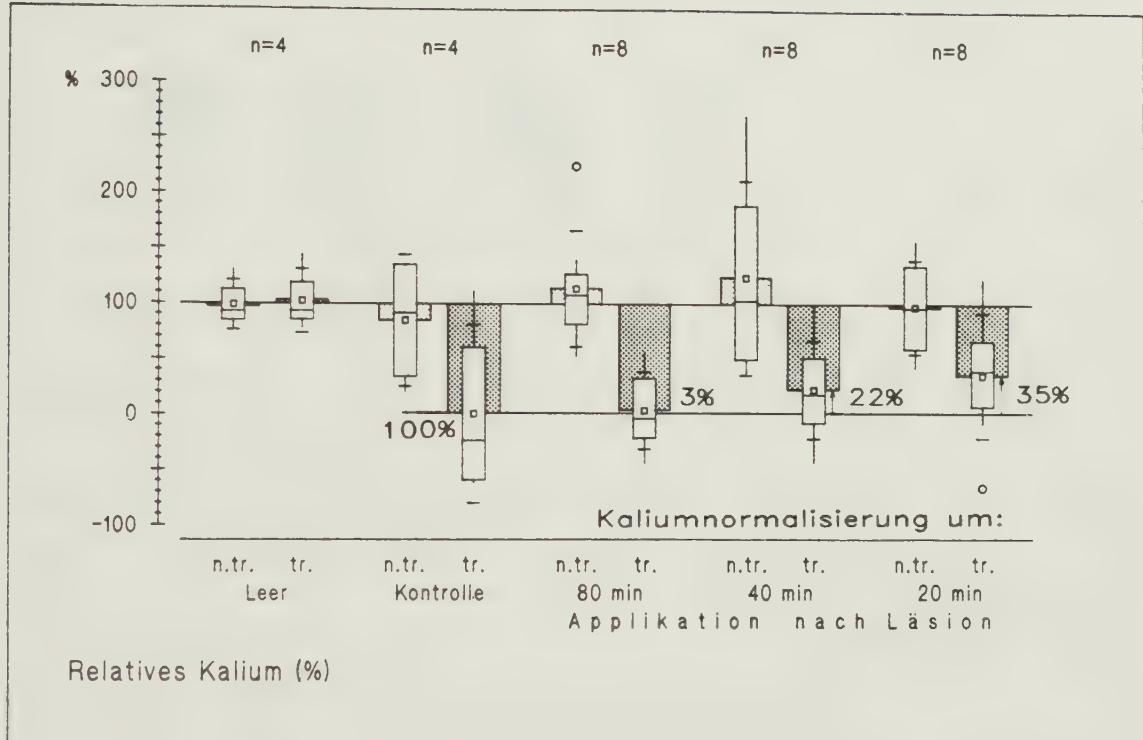


Abb. 23: Relative Kaliumwerte (eigene Ergebnisdaten/
n = 32)

Durch die Läsion allein fällt der Kaliumspiegel erheblich ab (Kontrolltiere, traumatisierte Seite). Zeitabhängig verbessert Dexamethason diesen Kaliumabfall hin zur Norm. Am stärksten konnte dies in der "20 min-Gruppe" erwirkt werden. Soweit stimmen die Ödem- und Natriumbewegungen im pathophysiologisch "passenden", umgekehrt proportionalen Sinne mit den Kaliumveränderungen gut überein; bis zu 35% "Kaliumnormalisierung" (Abb. 23).

3.3.2 Kaliumdifferenz (mval/kg Trg.)

	LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 80 MIN PO TR	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 40 MIN PO TR	DEXAMETHASON HOHE DOSIS 20 MIN PO TR
TIERZAHL N	4	4	8	8	8
MITTELWERT	0.945	-22.143	-28.935	-26.626	-16.307
STANDARDABWEICHUNG	3.5349	19.9944	17.9394	25.5269	8.3546
KLEINSTER WERT	-3.59	-50.49	-60.39	-63.52	-33.49
1. QUARTILWERT	-2.724	-43.283	-45.991	-51.218	-19.472
MEDIANWERT	1.714	-15.886	-19.353	-24.282	-15.439
3. QUARTILWERT	3.845	-7.259	-16.047	-14.846	-9.948
GROSSTER WERT	3.94	-6.31	-11.94	16.88	-6.27

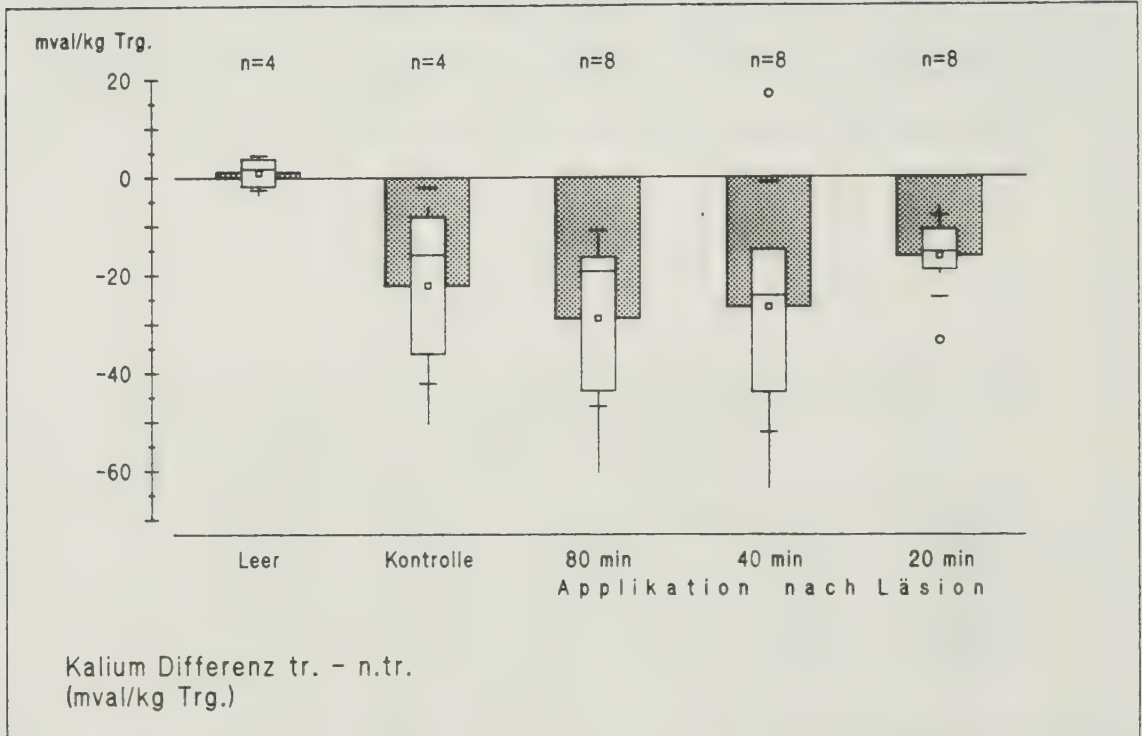


Abb. 24: Kaliumdifferenz (eigene Ergebnisdaten/n = 32)

An der absoluten Kaliumdifferenz (mval/kg Trg.) (Abb. 24) zwischen den traumatisierten und nicht traumatisierten Hirnhälften ist die pathologische Kaliumabsenkung durch die Läsion (Kontrolltiere) und der Einfluß des Medikamentes auf sie direkt ablesbar.

Die beiden vorigen Abbildungen 22 und 23 zeigen die große Streubreite der nicht traumatisierten Seiten. Durch die relative Verrechnung zueinander rutscht in Abbildung 24: "Kaliumdifferenz" jetzt der Kontrollwert über den 40 und 80 min-Wert. Diese Abbildung zeigt daher bestenfalls die Tendenz einer gesteigerten Dexamethasonwirkung in Richtung zu kürzeren Zeiten. Bei 20 Minuten Latenz zwischen Läsion und initialer Cortisontherapie ist allerdings eine recht deutliche Wirkung hin zu normaleren Kaliumwerten erkennbar. Auch diese Abbildung zeigt diesen o.g. Sachverhalt im Sinne einer "passenden" Pathophysiologie in Übereinstimmung mit den Ödem- und Natriumwerten.

4 D i s k u s s i o n

In der Diskussion werden die Daten aus 3 Tierversuchen zusammengefaßt: die eigenen Ergebnisse (Kapitel 3) und die von [13] und [54]. Außer den Zeiten 80/40/20 Minuten zwischen Läsion und erster Dexamethasongabe kommen dadurch noch weitere: 10 Minuten post- und prätraumatische Dexamethasongaben hinzu. Insgesamt wird ein Datenmaterial von 102 Ratten beschrieben.

In Kapitel 2.3: "Versuchstiere" wurden die Basisbedingungen aller 3 Tierversuche beleuchtet und dabei festgestellt, daß diese in Ordnung und damit vergleichbar sind; jedoch ist das "Zusammenwerfen" solcher Daten nicht ganz unproblematisch. Ob die einzelnen Parameter (Ödem, Elektrolyte) aus den 3 Tierversuchen zusammen passen und damit gemeinsam auswertbar sind, ist an den Leertieren (keine Läsion, keine Therapie) und den Kontrolltieren (Läsion, keine Therapie) beurteilbar. Diese Bewertung wird bei der Besprechung jedes einzelnen Parameters vorgenommen.

Selbstverständlich war Voraussetzung, daß Versuchsaufbau (dem jeweiligen Versuch angepaßt, vgl. Kapitel 2.1), Versuchstechnik (vgl. Kapitel 2.2) und Statistik (vgl. Kapitel 2.4) im Prinzip bei allen 3 Versuchen identisch waren.

4.1 Zeitabhängige, literaturergänzte Ödemdaten

4.1.1 Kompensiertes Feuchtgewicht (mg)

Berechnung und Wert dieses Parameters sind in Kapitel 2.4.2: "Berechnungsformeln" und 3.1.1: "Kompensiertes Feuchtgewicht" beschrieben. Die gemeinsame Basis hinsichtlich der Leer- und Kontrolltiere ist bei dieser unverrechneten Absolutdarstellung der Meßdaten etwas problematisch, da das Niveau der beiden vorigen Tierversuche [13, 54] um 20 - 40 mval/kg Trg. niedriger lag. Da diese Daten als Basis dienen, seien sie trotzdem dargelegt. Im übrigen gilt das gleiche wie in Kapitel 3.1.1: "Kompensiertes Feuchtgewicht" in seiner Auswirkung auch schon beschrieben: Unterschiedliche Körper- und Hirntrockengewichte, sowohl zwischen den Gruppen, als auch den Versuchen führen zu erheblichen Streuungen.

		LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETH. HOHE DOSIS 80 M PO TR	DEXAMETH. HOHE DOSIS 40 M PO TR	DEXAMETH. HOHE DOSIS 20 M PO TR	DEXAMETH. HOHE DOSIS 10 M PO TR	DEXAMETH. HOHE DOSIS PRAETRAUM.
N TR	TIERZAHL N	22	26	8	8	8	16	14
	MITTELWERT	712 044	710 552	727 071	738 678	735 645	747 384	679 757
	STANDARDABW	41 9285	39 7381	36 3161	29 9189	32 3949	25 2137	30 7709
	KLEINSTER WERT	638 22	646 53	672 40	692 40	709 57	703 94	632 11
	1. QUARTILWERT	674 516	676 712	705 425	716 882	712 041	719 142	652 032
	MEDIANWERT	723 179	709 425	727 363	740 741	721 661	755 992	684 233
	3. QUARTILWERT	748 347	739 626	737 430	761 906	757 263	769 073	699 135
	GROSSTER WERT	770 41	783 17	799 97	786 22	802 09	779 30	740 18
TR SEITE	TIERZAHL N	22	26	8	8	8	16	14
	MITTELWERT	712 092	817 750	823 045	832 536	818 058	827 935	732 171
	STANDARDABW	43 4341	43 6202	35 9026	15 7571	42 8352	21 6503	34 2525
	KLEINSTER WERT	639 56	751 58	787 42	808 48	781 67	791 19	677 00
	1. QUARTILWERT	672 292	781 431	795 252	819 628	791 940	810 075	706 206
	MEDIANWERT	721 766	815 741	812 336	832 105	801 552	827 930	736 457
	3. QUARTILWERT	749 363	860 020	858 172	849 158	839 190	842 622	753 936
	GROSSTER WERT	773 67	913 20	885 73	851 84	911 85	873 86	806 48

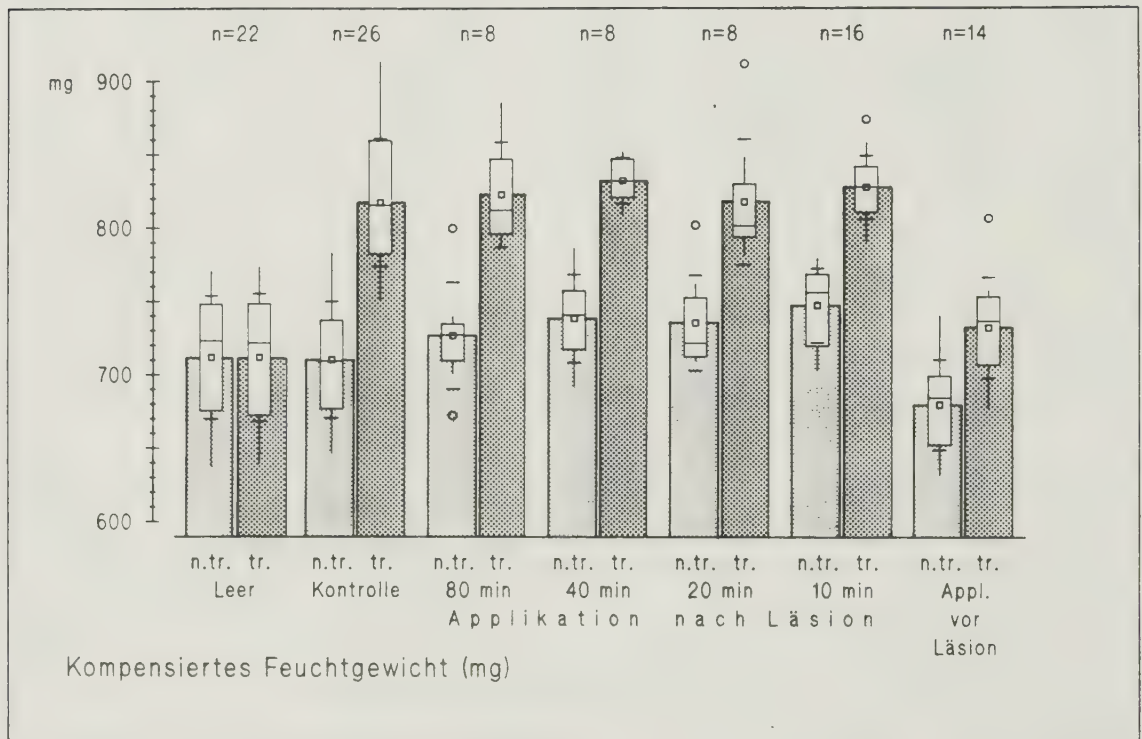


Abb. 25: Kompensiertes Feuchtgewicht (Diskussionsdaten/
n = 102)

Abbildung 25 zeigt die starken Streuungen der nicht traumatisierten Seite auf. Daher ist an der traumatisierten Seite eine Aussage nur schwer ablesbar. Eindeutig ist, daß prätraumatische Dexamethasongaben wirkungsvoller sind als posttraumatische.

4.1.2 (Relative) Kompensierte Schwellung (mval/kg Trg./%)

	LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETH. HOHE DOSIS 80 M PO TR	DEXAMETH. HOHE DOSIS 40 M PO TR	DEXAMETH. HOHE DOSIS 20 M PO TR	DEXAMETH. HOHE DOSIS 10 M PO TR	DEXAMETH. HOHE DOSIS PRAETRAUM
TIERZAHL N	22	26	8	8	8	16	14
MITTELWERT	-0.003	15.134	13.301	12.807	11.178	10.829	7.732
STANDARDABW	0.6336	2.7505	4.3415	3.1389	1.7007	2.5130	2.5660
KLEINSTER WERT	-0.91	8.09	9.10	8.35	8.84	8.95	2.75
1 QUARTILWERT	-0.460	13.125	10.065	10.304	9.460	8.696	5.423
MEDIANWERT	-0.035	15.624	11.668	12.125	11.367	10.151	8.049
3 QUARTILWERT	0.264	17.626	17.756	16.236	12.677	12.963	9.895
GROESSTER WERT	1.43	19.08	20.72	16.76	13.68	14.85	11.36

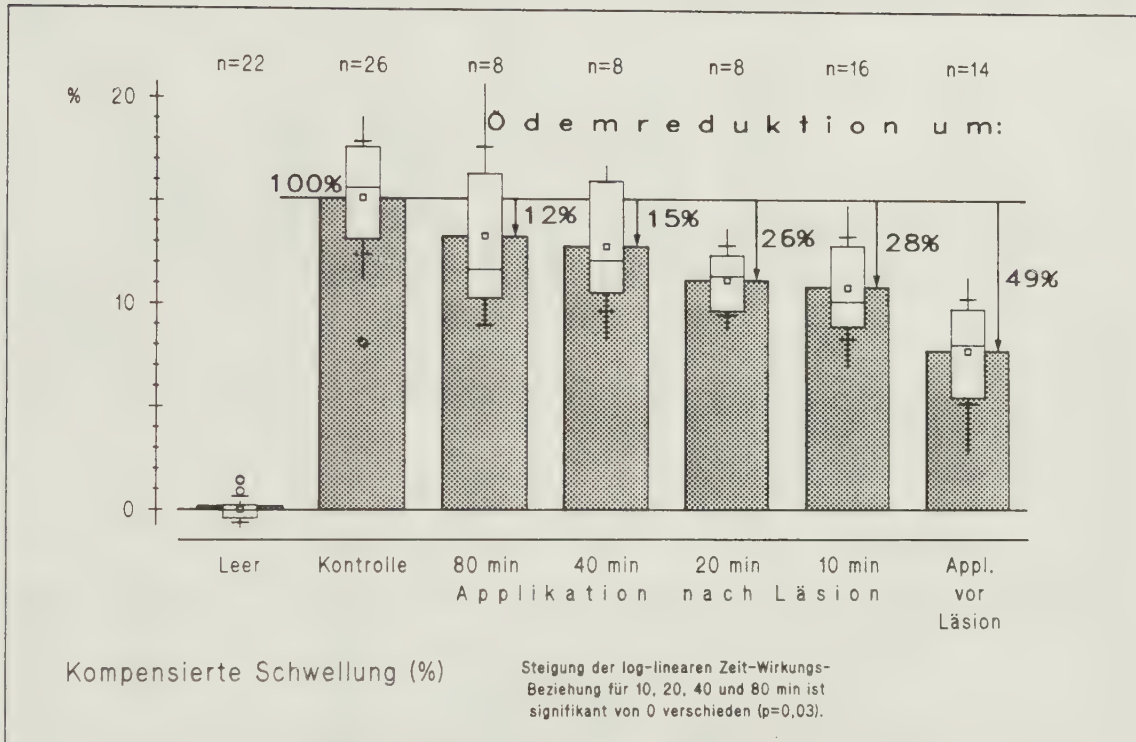


Abb. 26: Kompensierte Schwellung (Diskussionsdaten/n = 102)

Über Berechnung und Aussagekraft wurde ebenfalls in den Kapiteln 2.4.2: "Berechnungsformeln" und 3.1.2: "(Relative) kompensierte Schwellung" geschrieben. Wichtig war, daß durch die relative Beziehungssetzung in Abb. 26 und 27 zwischen traumatisierter und nicht traumatisierter Seite der kompensierten Feuchtgewichte (Abb. 25) systematische Niveauunterschiede zwischen Gruppen und ganzen Tierversuchen entfielen. Entsprechend klar ist das Ergebnis.

	LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETH. HOHE DOSIS 80 M PO TR	DEXAMETH. HOHE DOSIS 40 M PO TR	DEXAMETH. HOHE DOSIS 20 M PO TR	DEXAMETH. HOHE DOSIS 10 M PO TR	DEXAMETH. HOHE DOSIS PRAETRAUM
TIERZAHL N	22	26	8	8	8	16	14
MITTELWERT	-0 003	99 985	88 374	84 980	73 767	72 582	53 008
STANDARDABW	3 5413	13 9066	29 8812	21 6039	11 7055	17 0483	20 3534
KLEINSTER WERT	-6 04	76 07	59 49	54 28	57 70	46 28	18 27
1. QUARTILWERT	-2 337	86 765	66 110	67 750	61 945	58 115	34 707
MEDIANWERT	-0 010	99 980	77 140	80 285	75 060	67 985	52 680
3. QUARTILWERT	0 820	111 475	119 037	108 580	84 085	87 060	67 972
GROSSTER WERT	8 84	125 78	139 41	112 21	91 02	99 84	85 44

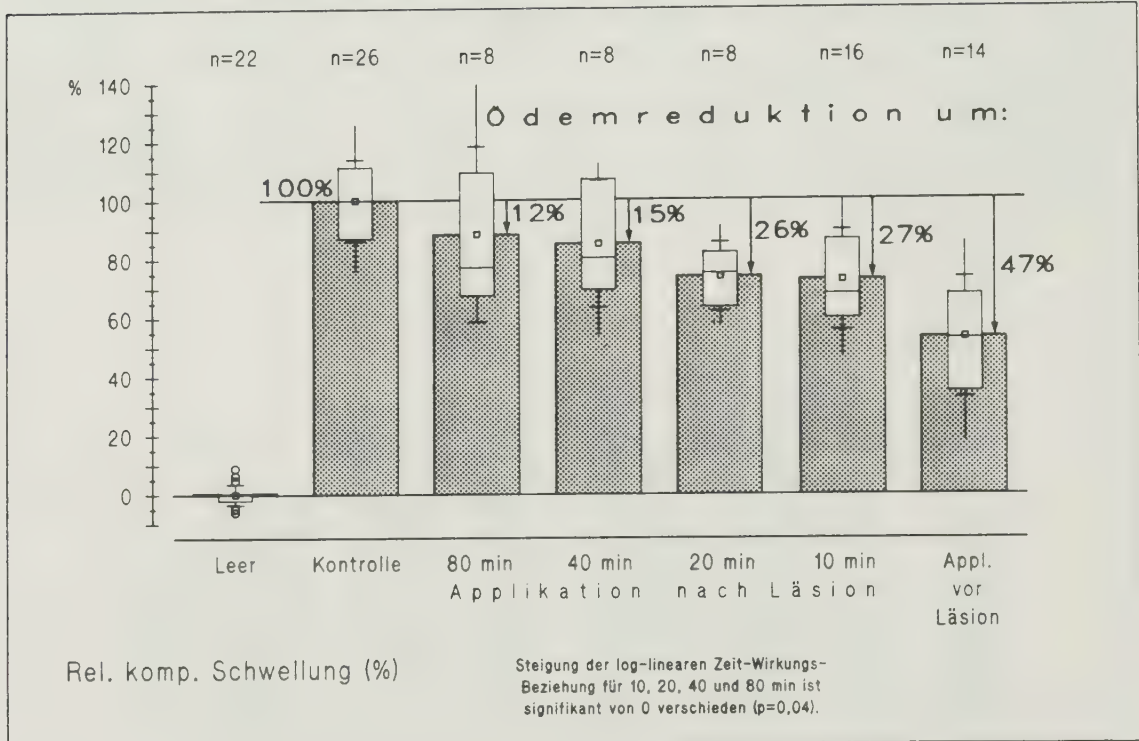


Abb. 27: Relative kompensierte Schwellung (Diskussionsdaten/ n = 102)

Die Abbildungen 26 und 27 beweisen die Zeitabhängigkeit der Dexamethasongaben zum Trauma hinsichtlich des antiödematösen Effektes: Prätraumatische Dosen sind am wirkungsvollsten und senken das Ödem auf die Hälfte. Bis zu einer halben Stunde nach Trauma ist an der Ratte eine Ödemreduktion um mehr als 1/4 zu verzeichnen; danach sind die Wirkungen zwar noch bis 1 1/2 Stunden nachweisbar (12 - 15%), jedoch stark reduziert (Abb. 26/27).

Mit einem p-Wert von 0,03 bzw. 0,04 sind allein die 10/-20/40/80 min-Daten signifikant. Leider konnten die Kontrolltiere (0 Minuten) und die prätraumatischen Tiere (- 24 Stunden) in das logarithmische System nicht eingeordnet werden, was - wenn mathematisch möglich - die Signifikanz verbessert hätte (vgl. Kapitel 2.4.3: Statistische Tests).

4.1.3 Differenz Wassergehalt (%)

Von diesem klassischen Parameter ist aufgrund der eigenen Erfahrungen im Ergebnisteil, als auch wegen seiner Aussagekraft (vgl. Kapitel 3.1.3: Differenz Wassergehalt) keine weitergehende Aussage zu erwarten. Insgesamt werden die zeitabhängigen Dexamethasonwirkungen aus dem vorigen Kapitel für eine zusätzliche Ödemberechnung bestätigt (Abb. 28). Wie bei anderen Untersuchern [13, 17, 54] weichen die Prozentpunkte im Vergleich zur kompensierten Schwellung (Abb. 26) um nicht mehr als 3% ab.

	LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETH HOHE DOSIS 80 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 40 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 20 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 10 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS PRAETRAUM
TIERZAHL N	22	26	8	8	8	16	14
MITTELWERT	-0.001	2.830	2.497	2.399	2.163	2.127	1.490
STANDARDABW	0.1362	0.4573	0.6793	0.4708	0.2897	0.4499	0.4855
KLEINSTER WERT	-0.20	1.61	1.86	1.72	1.73	1.38	0.54
1 QUARTILWERT	-0.102	1.515	1.953	2.042	1.861	1.735	1.062
MEDIANWERT	-0.008	2.874	2.225	2.304	2.193	2.052	1.584
3 QUARTILWERT	0.058	3.237	3.223	2.881	2.445	2.555	1.849
GROSSTER WERT	0.31	3.45	3.62	3.01	2.50	2.88	2.17

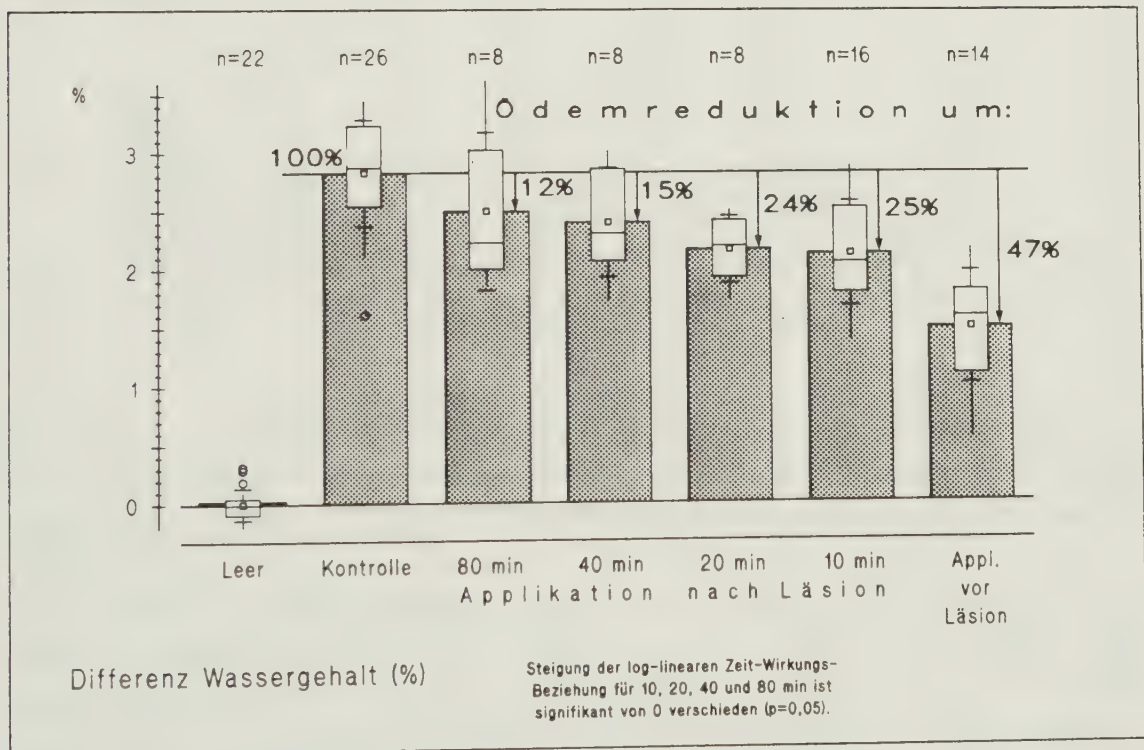


Abb. 28: Differenz Wassergehalt (Diskussionsdaten/n = 102)

4.2 Zeitabhängige, literaturergänzte Natriumwerte

4.2.1 (Relative) Natriumwerte (mval/kg Trg./%)

		LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETH HOHE DOSIS 80 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 40 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 20 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 10 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS PRAETRAUM
N TR	TIERZAHL N	22	26	8	8	8	16	14
	MITTELWERT	124	132	117	124	119	132	136
	STANDARDABW	256	984	699	054	236	699	973
	KLEINSTER WERT	110	107	109	113	106	115	108
	1. QUARTILWERT	118	119	113	117	109	124	128
	MEDIANWERT	121	131	118	126	118	129	134
	3. QUARTILWERT	130	145	121	128	121	144	147
TR SEITE	GROESSTER WERT	144	159	122	131	146	153	167
	TIERZAHL N	22	26	8	8	8	16	14
	MITTELWERT	123	216	206	202	191	190	179
	STANDARDABW	9	951	094	627	217	613	944
	KLEINSTER WERT	112	19	14	13	17	11	8
	1. QUARTILWERT	116	185	175	184	165	170	166
	MEDIANWERT	120	202	200	190	170	181	173
TR SEITE	3. QUARTILWERT	128	217	209	203	199	191	179
	GROESSTER WERT	147	231	216	216	205	200	184

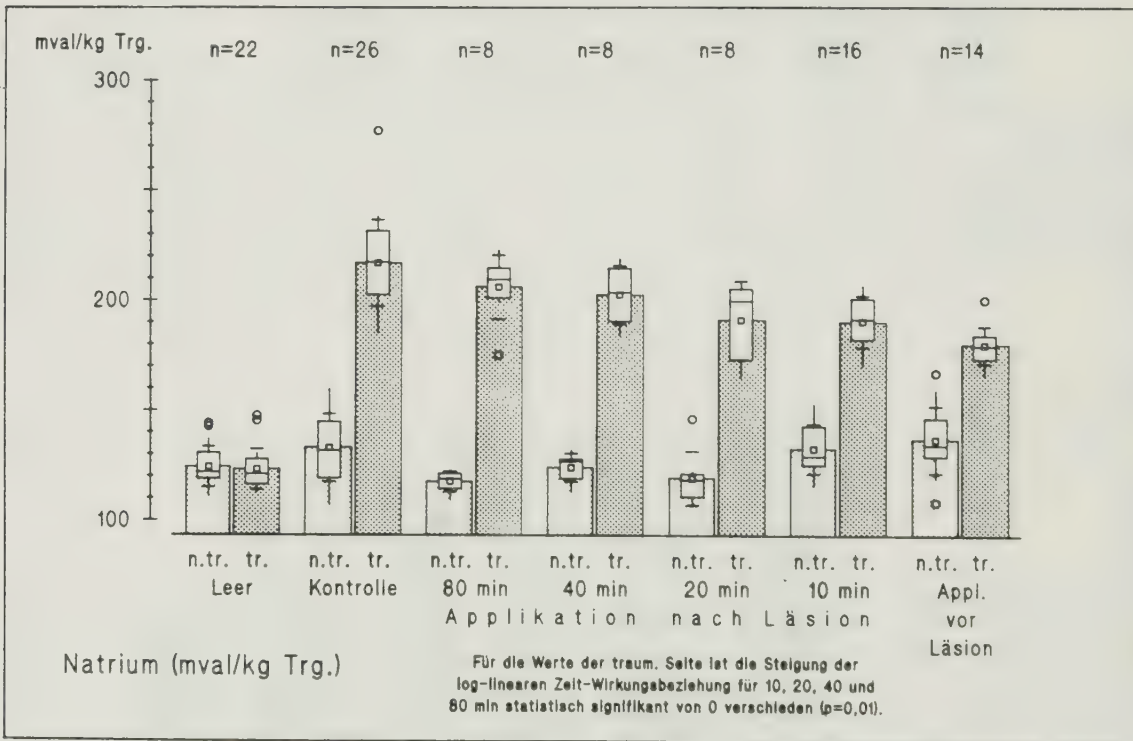


Abb. 29: Natriumwerte (Diskussionsdaten/n = 102)

Die Aussagekraft wurde ebenfalls im entsprechenden Kapitel des Ergebnisteils (3.2.1: (Relative) Natriumwerte) beschrieben. Die Vergleichbarkeit der Natriumwerte sowohl zwischen den Gruppen, als auch zwischen den 3 Versuchen ist erheblich besser als bei den Ödemdaten (vgl. Kapitel 4.1). Die Leer- und Kontrolltiere liegen auf dem gleichen Niveau; die Streubreite der Mittelwerte von Gruppe zu Gruppe der nicht traumatisierten Seite ist für eine Elektrolytmessung gering. Entsprechend aussagefähig ist schon die Darstellung der Absolutwerte dieses Kapitels (Abb. 29 und 30).

		LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETH HOHE DOSIS 80 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 40 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 20 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 10 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS PRAETRAUM
N TR	TIERZAHL N	22	26	8	8	8	16	14
	MITTELWERT	0 620	10 942	1 075	7 717	2 684	14 528	10 260
	STANDARDABW	6 7114	14 5988	4 8334	6 7876	12 8194	12 3627	14 8519
	KLEINSTER WERT	-13 70	-10 06	-7 39	-3 52	-10 42	-3 82	-16 95
	1. QUARTIL WERT	-4 292	-1 462	-2 040	0 720	-7 457	6 062	1 922
	MEDIANWERT	-0 225	9 120	5 240	10 530	1 845	10 725	7 080
TR	3. QUARTIL WERT	5 197	23 765	5 290	12 070	5 325	27 635	20 612
	GROESSTER WERT	13 83	35 69	6 47	16 00	30 87	36 76	38 10
	TIERZAHL N	22	26	8	8	8	16	14
	MITTELWERT	-0 623	100 000	93 451	89 829	77 906	77 842	55 892
	STANDARDABW	7 8302	17 2287	15 2728	13 9570	18 5280	12 7813	9 2036
	KLEINSTER WERT	-19 39	58 75	61 04	70 61	50 76	55 62	44 11
TR	1. QUARTIL WERT	-4 392	88 997	87 357	77 052	56 722	68 125	47 762
	MEDIANWERT	-1 135	100 990	96 985	90 855	86 880	78 785	54 640
	3. QUARTIL WERT	4 412	110 592	104 082	104 640	92 802	89 110	60 322
	GROESSTER WERT	19 24	141 25	111 14	106 92	95 41	95 70	75 74

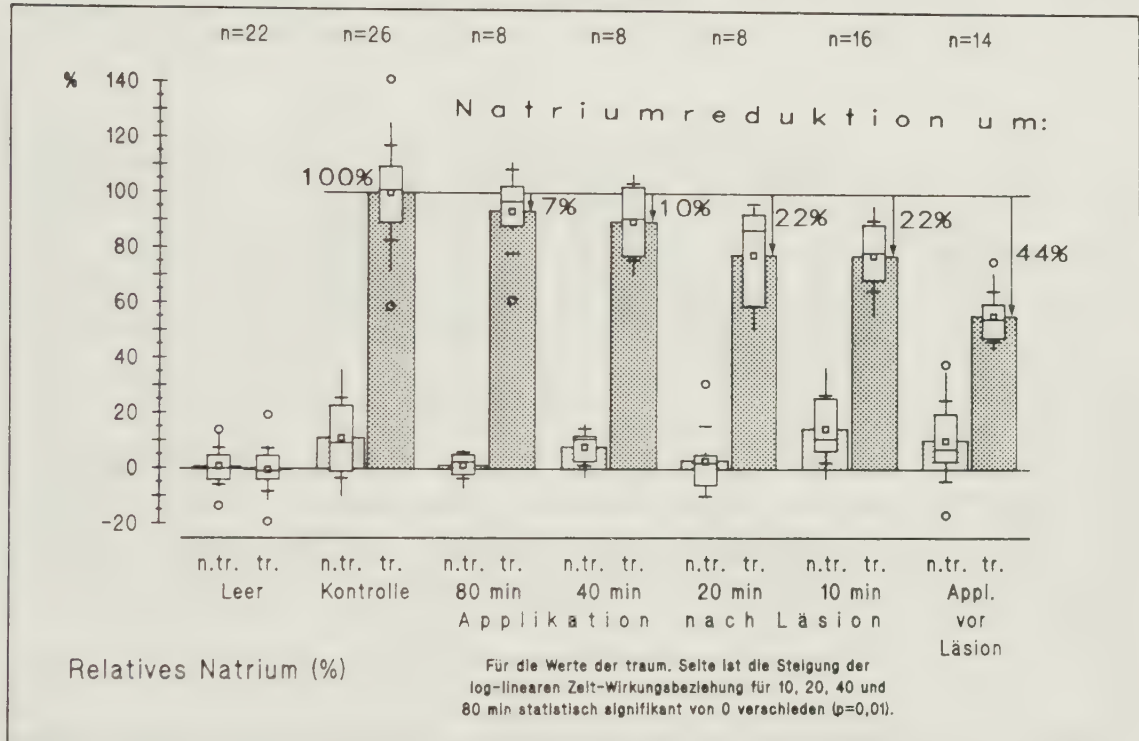


Abb. 30: Relative Natriumwerte (Diskussionsdaten/n = 102)

In beiden Abbildungen 29 und 30 über die Natriummessungen ist eine starke Zeitabhängigkeit zu sehen. Diese läuft den Ödemdaten (vgl. Kapitel 4.1) parallel. Den Vergleich zwischen Ödem- und Natriumwerten zeigt am besten eine Gegenüberstellung der Dexamethasoneinflüsse der Abbildungen 26: "Kompensierte Schwellung" und 30: "Relative Natriumwerte" (Tab. 5).

	80 min	40 min	20 min	10 min	Appl. vor Läsion
	Applikation nach Läsion				
- Ödemreduktion :	12%	15%	26%	28%	49%
- Natrium- reduktion :	7%	10%	22%	22%	44%

Tab. 5: Vergleich der zeitabhängigen Wirkungen der Ödem-
mit den Natriumwerten (Diskussionsdaten/n = 102)

Gleichermaßen senken prätraumatische Dexamethasongaben das Ödem auf über die Hälfte; bis zu einer halben Stunde posttraumatisch sind an der Ratte klinisch relevante Verbesserungen zwischen 22 und 28% zu verzeichnen, während bis zu 1 1/2 Stunden nach Trauma nur noch geringfügige Wirkungen zwischen 7 und 15% nachweisbar sind (Tab. 5). Schon im Ergebnisteil (vgl. Kapitel 3.2: Zeitabhängige eigene Natriumwerte) hat diese erstaunliche, pathophysiologisch sinnvolle Parallelität überrascht; daß diese bei so verschiedenartigen Parametern so eng ist, beweist eine hohe Plausibilität der Gesamtdaten.

4.2.2 Natriumdifferenz (mval/kg Trg.)

Über den Wert der Differenz zwischen Natriumwerten der traumatisierten und nicht traumatisierten Seite ist in Kapitel 3.2.2: "Natriumdifferenz" berichtet worden. In den beiden vorigen Abbildungen 29 und 30: "(Relative) Natriumwerte" ist bei den Kontrolltieren der nicht traumatisierten Hemisphäre deutlich eine besonders hohe Schwankung zu hohen Werten sichtbar. Dies wird in Abbildung 31: "Natriumdifferenz" zu einem scheinbar niedrigen Kontrollwert führen.

	LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETH HOHE DOSIS 80 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 40 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 20 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 10 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS PRAETRAUM
TIERZAHL N	22	26	8	8	8	16	14
MITTELWERT	-1 124	83 967	88 394	78 573	71 981	57 914	42 971
STANDARDABW	6 3339	26 9768	15 5290	16 8285	25 7108	14 4854	20 5246
KLEINSTER WERT	-19 47	34 91	62 00	53 60	52 55	31 39	6 41
1 QUARTILWERT	-3 831	62 242	78 467	63 539	53 215	45 636	29 003
MEDIANWERT	0 182	83 855	88 156	78 962	84 897	56 138	45 313
3 QUARTILWERT	1 942	101 036	99 952	94 466	88 731	69 929	56 400
GROESSTER WERT	11 67	153 01	113 42	103 30	98 92	78 27	75 68

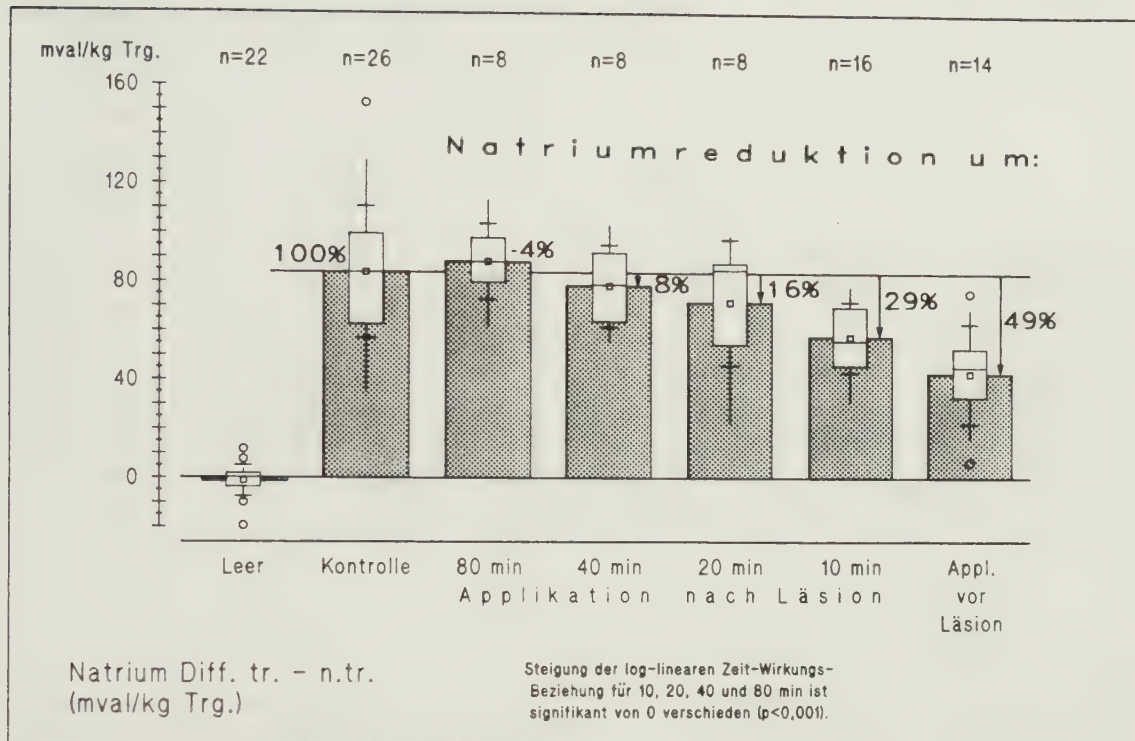


Abb. 31: Natriumdifferenz (Diskussionsdaten/n = 102)

Abbildung 31 zeigt diesen niedrigen Kontrollwert = 100%-Wert. Dadurch fallen die natriumnormalisierenden Wirkungen geringer aus als dies real der Fall ist.

Der 80 min-Wert liegt fälschlicherweise sogar über dem Kontrollwert. Insgesamt bestätigt diese Abbildung jedoch die zeitabhängige Wirkung des Dexamethasons auf die Natriumwerte.

4.3 Zeitabhängige, literaturergänzte Kaliumwerte

Wie bei anderen Untersuchern [13, 17, 54] schwanken die Kaliumwerte erheblich. Ähnlich den eigenen Ergebnisdaten verhalten sich die Kaliumwerte umgekehrt proportional den Ödem- und Natriumwerten, was pathophysiologisch auch zu erwarten ist (vgl. Kapitel 3.3: Zeitabhängige eigene Kaliumwerte).

4.3.1 (Relative) Kaliumwerte (mval/kg Trg./%)

Über die Bedeutung von absoluten (relativen) Kaliumwerten wurde in Kapitel 3.3.1: "(Relative) Kaliumwerte" geschrieben. Die größeren Tierzahlen ($n = 102$) erlauben im Gegensatz zum eigenen Ergebnisteil ($n = 32$) trotz der gegebenen Streubreiten mehr als eine explorative Beschreibung.

		LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETH HOHE DOSIS 80 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 40 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 20 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 10 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS PRAETRAUM
N TR	TIERZAHL N	22	26	8	8	8	16	14
	MITTELWERT	219 230	214 827	219 310	221 997	215 104	231 847	220 740
	STANDARDABW	16 2847	18 1097	13 8077	23 1711	11 1979	17 3504	12 8254
	KLEINSTER WERT	183 65	184 99	203 25	198 81	200 61	207 68	197 64
	1 QUARTILWERT	210 468	202 428	209 061	202 215	204 899	215 557	211 412
	MEDIANWERT	215 972	211 499	217 766	216 518	214 801	232 787	222 128
	GROSSTER WERT	225 304	223 330	224 447	244 645	226 815	239 990	231 534
TR SEITE	TIERZAHL N	22	26	8	8	8	16	14
	MITTELWERT	219 705	190 494	190 375	195 371	198 797	205 787	204 396
	STANDARDABW	12 1694	16 7509	9 1710	11 6879	14 9571	9 1161	15 2278
	KLEINSTER WERT	192 76	163 38	177 88	178 08	171 98	187 32	174 67
	1 QUARTILWERT	212 403	181 252	182 013	187 010	189 344	199 537	193 619
	MEDIANWERT	217 404	187 874	188 495	194 233	199 916	205 948	205 724
	GROSSTER WERT	227 317	198 828	198 494	203 260	209 118	211 743	218 092
		241 77	222 27	204 31	215 69	221 74	220 95	228 09

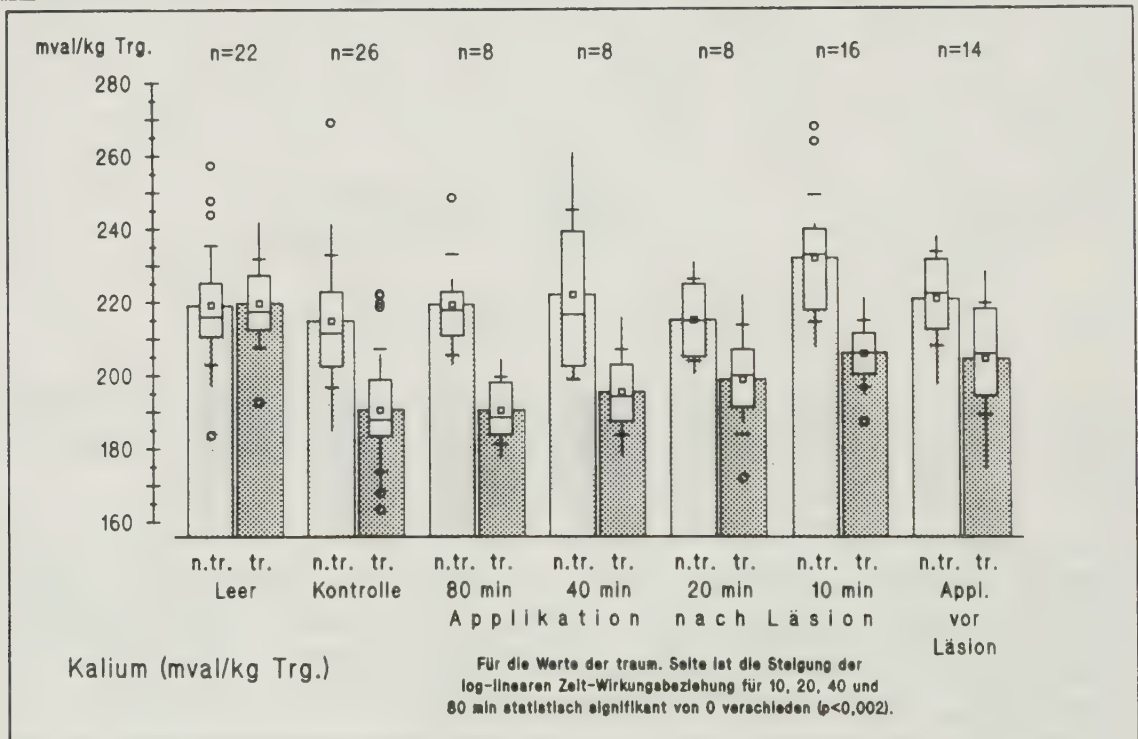


Abb. 32: Kaliumwerte (Diskussionsdaten/ $n = 102$)

Ein läSIONSbedingter Kaliumabfall ist in den Abbildungen 32 und 33: "(Relative) Kaliumwerte" klar ersichtlich (Kontrolltiere). Diese Kaliumwerte verbessern sich zeitabhängig auf der traumatisierten Seite; jedoch ist diesen Daten wegen der Streubreiten der jeweiligen nicht traumatisierten Seite eine gewisse Vorsicht entgegen zu bringen.

		LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETH HOHE DOSIS 80 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 40 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 20 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 10 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS PRAETRAUM
N TR	TIERZAHL N	22	26	8	8	8	16	14
	MITTELWERT	121 864	87 444	113 162	123 381	97 162	139 698	113 343
	STANDARDABW	92 1089	192 9583	52 5178	88 1370	42 5918	54 4576	176 7844
	KLEINSTER WERT	43 55	-502 99	52 07	35 17	42 03	63 83	-116 62
	1. QUARTILWERT	73 142	46 897	74 175	48 137	58 345	88 567	0 725
	MEDIANWERT	92 455	70 445	107 285	102 540	96 005	142 645	89 670
TR	3. QUARTILWERT	131 815	117 102	132 700	209 525	141 710	165 255	162 475
	GROESSTER WERT	452 06	670 08	224 16	270 33	156 68	252 38	563 82
	TIERZAHL N	22	26	8	8	8	16	14
	MITTELWERT	78 126	-0 005	3 104	22 105	35 134	57 900	98 703
	STANDARDABW	86 3559	81 4397	34 8768	44 4519	56 8891	28 6114	138 7115
	KLEINSTER WERT	-187 35	-208 94	-44 41	-43 65	-66 85	-0 06	-48 75
TR	1. QUARTILWERT	77 530	-27 857	-28 705	-9 697	-0 820	3 282	22 860
	MEDIANWERT	97 170	-4 040	-4 050	17 775	39 390	58 410	20 595
	3. QUARTILWERT	124 155	24 040	33 985	52 107	74 395	76 597	130 125
	GROESSTER WERT	156 39	214 78	56 12	99 38	122 40	105 48	484 12

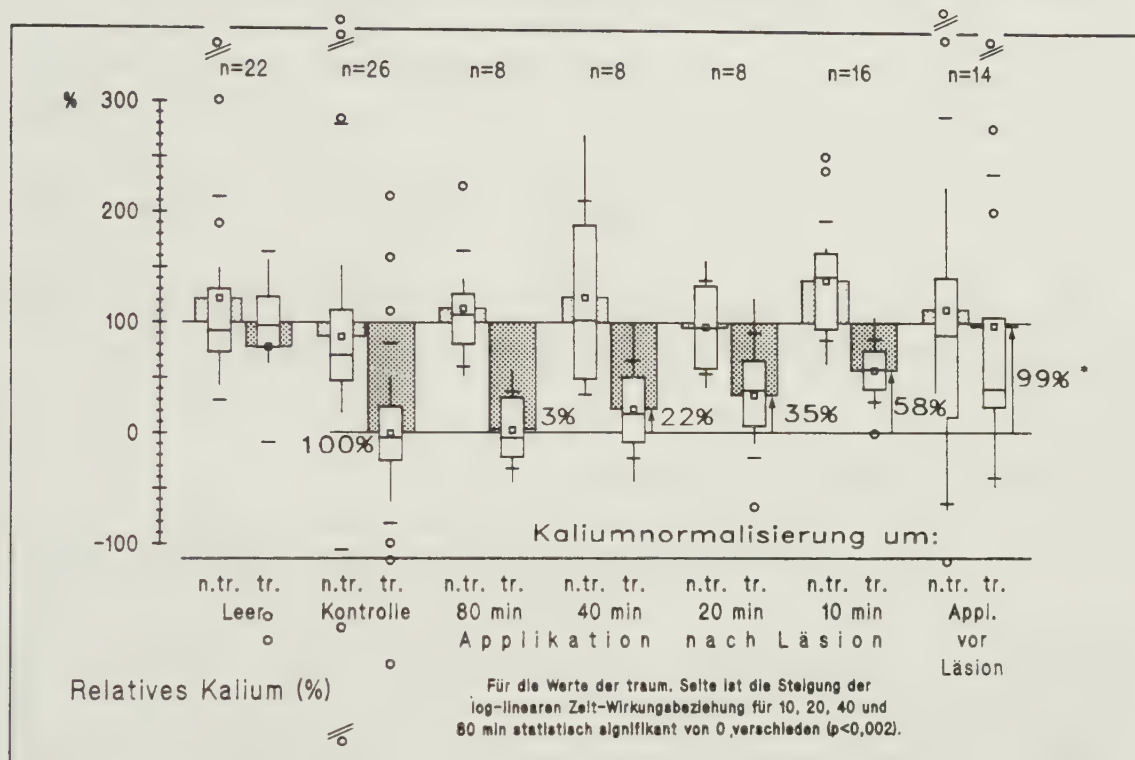


Abb. 33: Relative Kaliumwerte (Diskussionsdaten/n = 102)
* (streuungsbedingt zu hoch/real max. 70%)

Trotzdem zeigen beide Abbildungen, vor allem aber Abb. 33: "Relatives Kalium" besonders eindrucksvolle Kalium-Normalisierungen der traumatisierten Seite bis ca. zu einer halben Stunde posttraumatischer Applikation (minimal 35%). An den prätraumatischen Kaliumverbesserungen läßt sich möglicherweise eine gewisse "Schlüsselrolle" dieses Elektrolyts erkennen im Sinne eines protektiven Effekts. Die scheinbare prätraumatische Kaliumverbesserung von 99% (* Abb. 33/* Tab. 6) ist durch wenige Streuwerte gegeben (Abb. 33: Relative Kaliumwerte) und zu hoch. Die schiefe Verteilung (Medianwert weit entfernt vom Mittelwert) und die überaus "einflußreichen" Ausreißer zeigen dies. Der wahre Wert dürfte nicht höher als 60 bis 70% liegen.

Tabelle 6 zeigt die gute Korrelation zwischen Ödem- und Kaliumverbesserung (Vergleich kompensierte Schwellung/Abb. 26 mit den relativen Kaliumwerten/ Abb. 33).

	80 min	40 min	20 min	10 min	Appl. vor Läsion
	Applikation nach Läsion				
- Ödemreduktion	: 12%	15%	26%	28%	49%
- Kaliumverbesserung:	3%	22%	35%	58%	*99%

*(streuungsbedingt zu hoch/real max. 70%)

Tab. 6: Vergleich der zeitabhängigen Wirkung der Ödem- mit den Kaliumwerten (Diskussionsdaten/n = 102)

4.3.2 Kaliumdifferenz (mval/kg Trg.)

	LEERTIERE	KONTROLLEN	DEXAMETH HOHE DOSIS 80 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 40 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 20 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS 10 M PO TR	DEXAMETH HOHE DOSIS PRAETRAUM.
TIERZAHL N	22	26	8	8	8	16	14
MITTELWERT	0 475	-24 333	-28 935	-26 626	-16 307	-26 061	-16 345
STANDARDABW	14 5848	17 9134	17 9394	25 5269	8 3546	11 6221	20 2706
KLEINSTER WERT	-36 56	-71 58	-60 39	-63 52	-33 49	-56 33	-50 32
1. QUARTILWERT	-5 100	-35 354	-45 991	-51 218	-19 472	-29 442	-29 847
MEDIANWERT	0 789	-22 294	-19 353	-24 282	-15 439	-23 054	-13 856
3. QUARTILWERT	7 228	-12 378	-16 047	-14 846	-9 948	-18 016	-6 090
GROSSTER WERT	31 14	10 39	-11 94	16 88	-6 27	-9 65	27 39

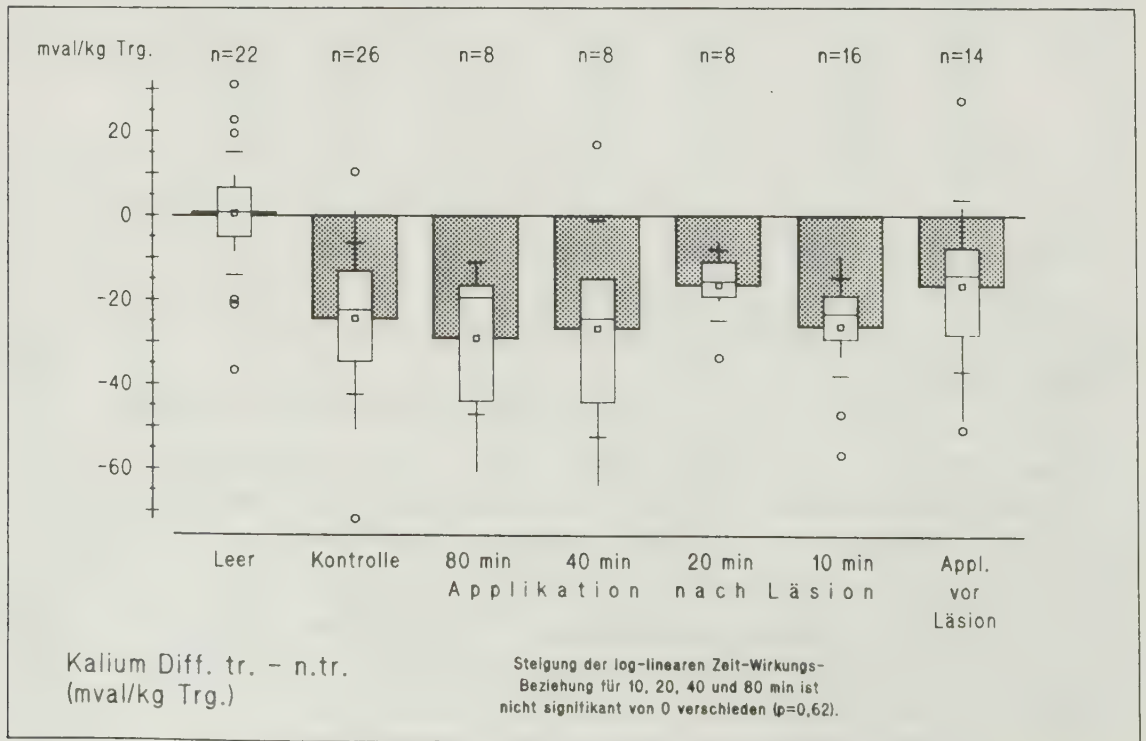


Abb. 34: Kaliumdifferenz (Diskussionsdaten/n = 102)

Abbildung 34 bestätigt die im vorigen Kapitel gemachten Aussagen. Unter Berücksichtigung aller Streuungen - auch die der nicht traumatisierten Seite - streuen auch die Kaliumdifferenzen in allen Gruppen stark. Eine "kaliumnormalisierende" Tendenz ist sowohl bei den prätraumatischen, als auch bei den 20 min-Tieren deutlich vorhanden; eine Zeitabhängigkeit bestätigt diese Abbildung jedoch nur bedingt.

4.4 Zusammenfassende Wertung und Aussicht

Ausgangspunkt dieser Arbeit waren vorangegangene Experimente [13, 17, 53], die am gleichen, Kälteläsion induzierten Hirnödem der Ratte verschiedene prätraumatische, nämlich 20, 100, 500 und 2500 mg Dexamethason-Dosen an den gleichen Ödem- und Elektrolytparametern untersuchten. Hierbei hat sich eine ultrahohe Optimaldosis des Dexamethasons von initial 500 mg (entsprechende Humandosis) für dieses Modell des Schädel-Hirn-Traumas herauskristallisiert.

Diese 500 mg-Optimaldosis konnte in einer dritten Untersuchung an Ratten [54] erstmals posttraumatisch (10 min. nach Trauma) als deutlich wirksam hinsichtlich aller Parameter bewiesen werden.

Offen blieb, wie lange nach Trauma der Beginn einer solchen Cortisontherapie überhaupt Sinn hat.

Diese Frage beantwortet das vorliegende Experiment unter Einarbeitung oben genannter Literaturdaten mit seiner Angabe einer Zeit-Wirkungsbeziehung sehr klar (Tab. 7). Die Ödembeeinflussung betreffend, beziehen sich diese Angaben auf Abb. 26: "Kompensierte Schwellung".

-
- Prätraumatische Cortisondosen sind am wirksamsten; sie senken das Ödem auf die Hälfte seiner ursprünglichen Ausprägung.
 - Bis zu einer 1/2 Stunde posttraumatisch zwischen Läsion und initialer Cortisontherapie sind noch relevante Wirkungen bis zu 28% vorhanden.
 - Bis zu 1 1/2 Stunden nach Läsion sind zwar noch Wirkungen nachweisbar; sie sind jedoch mit etwa 10% stark reduziert und damit ihre Nutzung nur noch bedingt sinnvoll.
-

Tab. 7: Zeit-Wirkungsbeziehung (Ratte): Dexamethason / Schädel-Hirn-Trauma

Die Übertragbarkeit solcher Daten (Tab. 7) auf humane Verhältnisse ist sicher schwierig; unter der spekulativen Annahme einer mindestens 3 mal höheren Stoffwechselaktivität der Ratte [57] könnte jedoch der Beginn einer hochdosierten Cortisontherapie bis zu 2 oder 3 Stunden nach Schädel-Hirn-Trauma noch sinnvoll sein.

Dies gilt umso mehr, als durch die kurzfristige Anwendung die üblichen **Nebenwirkungen** der Corticoide - vornehmlich aus der **Cushing-Symptomatologie** wie Stoffwechselstörungen (z.B. Glucose-, Natriumanstieg), immunologische Reaktionen (z.B. Immunsuppression), gastrointestinale Störungen (z.B. Ulcera), Muskel- und Skelettstörungen (z.B. Myopathie, Osteoporose) u.v.a.m. - beherrschbar sind oder gar nicht auftreten [12, 26, 28, 29, 43, 49]. Bei Anwendung von Corticoiden nicht länger als 2 - 3 Tage spielt auch die **Suppression des Endokriniums** (Hypothalamus-, Hypophysenvorderlappen-, Nebennierenrindenachse) keine klinisch relevante Rolle [15, 26, 43]. Daher kann eine solche ultrahohe Cortisontherapie ohne die übliche Beachtung des Tagesrhythmus (zirkadiane Therapie: Einnahme möglichst morgens zwischen 6 und 8 Uhr) und ohne "Aus-schleichen" abrupt abgesetzt werden [43] (vgl. auch Kapitel 2.1.1: Glucocorticoid Dexamethason).

Eine laufende, fast abgeschlossene klinische Schädel-Hirn-Trauma-Studie belegt o.g. Anmerkungen zu den Nebenwirkungen - also zum Nutzen-Risiko-Verhältnis [66]: Nach 260 rekrutierten Fällen sind keinerlei auffällige Unterschiede zwischen den Gruppen (Placebo/Verum) dieser doppelblinden Multizenterstudie aufgetreten.

Überhaupt erfüllt diese klinische Prüfung alle Forderungen, die sich aus den tierexperimentellen [15, 24, 26, 40, 44, 53] und klinischen [6, 7, 11, 12, 20, 21, 26, 28, 29, 30, 31, 42, 46, 47] Arbeiten (Darlegung in Kapitel 1.3 und 1.4: Experimentelle/Klinische Traumastudien und Corticoide) ergeben [15, 17, 27, 37] (Tab. 8).

-
- Gabe von hohen Dosen Dexamethason (500 mg initial)
 - Erste Cortisongabe nicht später als 3 Stunden nach dem Trauma
 - Behandlungsdauer für Dexamethason nicht länger als zwei Tage nach Trauma
 - Definition von Untergruppen, die von der Cortisontherapie profitieren bzw. nicht profitieren
 - Sorgfältige Dokumentation der pathophysiologischen Daten incl. Computertomogramm, Neurologie-Status, intracranieller Druck, "outcome" usw.
 - Einhaltung strenger Ein- und Ausschlußkriterien wie Patientenalter (15 - 55 Jahre) und Ausschluß zu schwerer oder zu leichter Fälle.
-

Tab. 8: Optimale Rahmenbedingungen für eine klinische Studie: Schädel-Hirn-Trauma / Corticoide (GUDT-Study/German Ultrahigh Dexamethasone Trauma-Study) [15, 27]

Es steht zu erwarten, daß mit dem Ergebnis dieser klinischen Studie die seit langem intensiv diskutierte Frage ob Corticoide nach Schädel-Hirn-Trauma sinnvoll sind oder nicht, beantwortet werden wird (1990). Die z.Z. erkennbaren optimalen Rahmenbedingungen (Tab. 8) geben Anlaß zu der Vermutung, daß positive Cortisonwirkungen auch klinisch nachgewiesen werden können.

Richtungsweisende tierexperimentelle Grundlagen hierfür sind sowohl die Untersuchungen von [13] und [17] mit der Eruierung der 500 mg Dexamethason-Optimaldosis als auch die Experimente von [54] und die eigenen, mit denen klar die Forderung nach einer möglichst frühzeitig begonnenen Cortisontherapie nach einem Schädel-Hirn-Trauma ersichtlich wurde - praktischerweise initial schon am Unfallort bei der Primärversorgung eines Polytraumas mit Schädel-Hirn-Trauma. Potentiell ist diese Therapie ebenso für die Prophylaxe/Therapie der Schocklunge von Nutzen [49, 50, 55, 62, 65, 68, 69, 70].

Z u s a m m e n f a s s u n g

An 32 Ratten - literaturergänzt 102 Tiere - wurde ermittelt, daß der Zeitpunkt einer initialen Dexamethasongabe nach Schädel-Hirn-Trauma zur Bekämpfung des Hirnödems entscheidend ist für die antiödematöse Wirkung (Zeit-Wirkungsbeziehung).

Hierzu wurde am Modell des Kälteläsion induzierten Hirnödems mit unterschiedlicher zeitlicher Latenz zum Trauma immer die gleiche ultrahohe Dosis von initial 500 mg Fortecortin, E. Merck, Darmstadt, gefolgt von 4 x 200 mg Dexamethason (entsprechende Humandosen) verabreicht. Die Tötung erfolgte am potentiellen Gipfel des Ödems, nach 24 Stunden.

Ohne Therapie, d.h. nur traumabedingt, stiegen die Ödem- und Natriumwerte stark an, die Kaliumwerte fielen. Durch Dexamethason konnten zeitabhängig folgende Wirkungen hin zu physiologischen Verhältnissen gesichert werden:

Dexamethason- applikation <u>nach</u> Kälteläsion:	Ödem- reduktion (p = 0,03)	Natrium- reduktion (p < 0,01)	Kalium- normali- sierung (p < 0,002)
80 Minuten	12 %	7 %	3 %
40 Minuten	15 %	10 %	22 %
20 Minuten	26 %	22 %	35 %
10 Minuten	28 %	22 %	58 %
Applikation <u>vor</u> Läsion:	49 %	44 %	*99 %

* (streuungsbedingt zu hoch/real max. 70%)

Wenn entsprechende klinische Studien ähnliche Ergebnisse erbringen, besteht zumindest aus tierexperimenteller Sicht die praktische Empfehlung darin, nach Schädel-Hirn-Trauma ultrahohe Cortisondosen (z.B. 500 mg Dexamethason), möglichst frühzeitig, demzufolge schon am Unfallort zu verabreichen.

6 L i t e r a t u r

1. Altura, B.M. et al. (1974): Peripheral vascular actions of glucocorticoids and their relationship to protection in circulatory shock. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Williams and Wilkins Co., Vol. 190, No. 2, 300
2. Altura, B.M. (1975): Glucocorticoid-induced protection in circulatory shock: Role of reticulo-endothelial system function. *Exper. Biol. Med.* 150, 202
3. Baethmann, A. (1978): Pathophysiological and pathochemical aspects of cerebral edema. *Neurosurg. Rev.* 1, 85 - 100
4. Bakay, L. (1968): Changes in barrier effect in pathological status. *Progress in Brain Research*, (Hsg. A. Lajtha und D.H. Ford) Amsterdam, London, New York, Elsevier, Vol. 29, 315 - 339
5. Berndt S.F. and U. Fuhrmeister (1973): Joint Meeting of the British and German Pharmacological Societies in Berlin. 11th - 14 September 1973, Section of Clinical Pharmacology. Cerebrospinal fluid levels of cortisol, prednisolone and dexamethasone following intravenous and intrathecal injection in man. *Arch. Pharmacol.*, Suppl. 279
6. Braakman R., G.J. Gelpke, J.D.F. Habbema (1980): Systematic selection of prognostic features with patients with severe head injury. *Neurosurgery* 6, 362 - 370
7. Braakman R., H.J.A. Schouten, M. Blaauw-van Dishoeck, J.M. Minderhoud (1983): Megadose steroids in severe head injury. Results of a prospective double-blind clinical trial. *J. Neurosurg.* 58, 326 - 330
8. Braughler, J.M., E.D. Hall (1984): Effects of multi-dose methylprednisolone sodium succinate administration on injured cat spinal cord neurofilament degradation and energy metabolism. *J. Neurosurg.* 61, 290 - 295
9. Braughler, J.M., E.D. Hall (1985): Current application of "high-dose" steroid therapy for CNS injury. A pharmacological perspective. *J. Neurosurg.* 62, 806 - 810
10. Brenner, H. (1973): Hypertonic Solutions and Diuretics in the Treatment of Brain Edema. In: Schürmann, K., M. Brock, H.J. Reulen, and D. Voth (eds.): *Advances in Neurosurgery*, Springer: Berlin, Vol. 1, 75 - 80
11. Cooper P.R., S. Moody, K. Clark, J. Kirkpatrick, K. Maravilla, A.L. Gould, W. Orane (1979): Dexamethason and severe head injury. A prospective double-blind study. *J. Neurosurg.* 51, 307 - 316
12. Dearden, N.M., J.S. Gibson, D.G. McDowall, R.M. Gibson, M.M. Cameron (1986): Effect of high-dose dexamethason on outcome from severe head injury. *J. Neurosurg.* 64, 81 - 88
13. Deisenroth, K.W. (1986): Tierexperimentelle Erstellung einer Dosis-Wirkungsbeziehung von Dexamethason am durch Kälteläsion induziertem Hirnödem der Ratte. Inaug.-Diss., Mainz
14. Dietrich, K.A. (1986): Der Einsatz von Glukokortikoiden im Endotoxinschock - eine experimentelle Studie an der Ratte. Inaug.-Diss., Marburg
15. Dietz, H. et al. (1989): Ultrahohe Dexamethason-Kurzzeittherapie bei Schädel-Hirn-Trauma, Rationale und Design einer Multicenter-Studie (GUDT-Study). *Neurochirurgia* 32, (in Druck)
16. Dietz, W. et al. (1986): Steroide in der Therapie des septischen Schocks: Probleme "äquieffektiver" Dosen verschiedener Glukokortikoide und Applikation unter Berücksichtigung von Serumsteroidspiegeln. *Anaesthesist* 35, 441
17. Dörge, M. (1987): Ultrahohe Dexamethason Dosen beim Kälteläsion induzierten Hirnödem der Ratte. Inaug.-Diss., Mainz
18. Eisele, G. (1983): Das Hirnödem und seine Behandlung mit Dexamethason. *Scripta medica Merck* 8

19. Faden, A.I., Th.P. Jacobs, D.H. Patrick, M.T. Smith (1984): Megadose corticosteroid therapy following experimental traumatic spinal injury. *J. Neurosurg.* 60, 712 - 717
20. Faupel, G., J.H. Reulen, D. Müller (1976): Double-blind study on the effects of steroids on severe closed head injury. In: Pappius H.M., W. Feindel (eds.): *Dynamics of Brain Edema*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 337 - 434
21. Faupel, G., J.H. Reulen, D. Müller, K. Schürmann (1978): Dexamethason bei schweren Schädel-Hirn-Traumen. *Ergebnisse einer Doppel-Blind-Studie. Akt. Traumatol.* 8, 265 - 281
22. Fedder, M. (1988): *Fachinformation Fortecortin-Mono-Ampullen/Fertigspritzen*, E. Merck, Darmstadt
23. Gaab, M.R., K.-W. Pflughaupt (1977): Experimentelle und klinische Untersuchungen zur intravenösen Glycerintherapie beim Hirnödem. *Acta Neurochir.* 37, 17 - 31
24. Gaab, M.R., F. Herrmann, J. Kersch, K. Rausch, J. Lochner, K.W. Pflughaupt: Comparison of the effects of dexamethasone, barbiturate, and Thiam on experimental brain oedema. *Acta Neurochir., Suppl.* 28, 493 - 497
25. Gaab, M.R., H.E. Weissler, I. Haubitz, A. Korn, Th. Czech (1984): Steroide bei Schädel-Hirn-Trauma: Kontroversen und neue Ergebnisse. In: Grumme, Th. (Hsg.): *Praktische Notfallmedizin 2 - Das Hirnödem*, De Gruyter, Berlin - New York, 115 - 128
26. Gaab, M.R. (1986): Kortikosteroid-Therapie beim Schädel-Hirn-Trauma? In: Walter, W., W. Krenkel (Hsg.): *Jahrbuch der Neurochirurgie*, Regensburg & Biermann, Münster, 13 - 30
27. Gaab, M.R. (1987): Abstracts of international workshop in Bad Reichenhall (FRG) March 16 - 28, 1987. *Corticosteroids in neurological and neurosurgical diseases: Steroids and head injury, a new multicenter study. Rationale and Design:* 30
28. Gelpke, G.J., R. Braakman, J.D.F. Habbema, J. Hilden (1983): Comparison of outcome in two series of patients with severe head injuries. *J. Neurosurg.* 59, 745 - 750
29. Giannotta, S.L., M.H. Weiss, M.L.J. Apuzzo, E. Martin (1984): High dose glucocorticoids in the management of severe head injury. *Neurosurgery* 15, 497 - 501
30. Gobiet, W (1976): Die Behandlung des akuten traumatischen Hirnödems. *Notfallmedizin* 2, 98 - 103
31. Gobiet, W., W.J. Bock, J. Liesegang, W. Grote (1976): Treatment of acute cerebral edema with high dose of dexamethasone. In: Beks J.W.F., D.A. Bosch, M. Brock (eds.): *Intracranial Pressure III*, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 351 - 355
32. Gulden, W.J.I. van der, C.L. van Hooijdonk, P. de Jong, A.K. Kremer (1975): *Versuchstiere und Versuchstechnik*, Band 1, Nr. 4, Veröffentlichungen der Gesellschaft für Versuchstiere, Basel, 128 - 132
33. Hall, E.D. (1982): Acute effects of intravenous glucocorticoid on cat spinal motor neuron electrical properties. *Brain Res.* 240, 186 - 190
34. Hall, E.D. (1982): Glucocorticoid effects on central nervous excitability and synaptic transmission. *Int. Rev. Neurobiol.* 23, 165 - 195
35. Hall, E.D., J.M. Braughler (1982): Effects of intravenous methylprednisolone on spinal cord lipid peroxidation and Na + K -ATPase activity. Dose-response analysis during 1st hour after contusion injury in the cat. *J. Neurosurg.* 57, 247 - 253
36. Hall, E.D. (1985): High-dose glucocorticoid treatment improves neurological recovery in head-injured mice. *J. Neurosurg.* 62, 882 - 887
37. Hartmann, A. (1983): Die medikamentöse Behandlung des Hirnödems. *Nervenarzt* 54, 277 - 293
38. Hartmann, A., H. Wassmann (1987): *Hirnfarkt*. Urban & Schwarzenberg, München - Wien - Baltimore
39. Herrmann, F. (1978): *Medikamentöse Therapie beim experimentellen Hirnödem - Eine Untersuchung an Ratten nach Kälte-Hirntrauma*. Inaug.-Diss., Würzburg

40. Herrmann, F., M. Gaab, K.W. Pflughaupt, P. Gruss (1981): Medikamentöse Therapie beim experimentellen Hirnödem. *Neurochirurgia* 24, 39 - 46
41. Horeysek, G. et al. (1985): Dosis-Wirkungsbeziehung verschiedener Glucocorticoide im Endotoxinschock der Ratte: Einfluß auf Überlebenszeiten und Histaminneubildung in verschiedenen Organen. In: *Histamin und Histamin-Rezeptor-Antagonisten*, Doenicke, A., W. Lorenz (Hsg.) Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York - Tokyo, 185
42. James, H.E., W.C. Madauss, Ph.A. Tibbs, J.J. McGloskey, J.R. Bean (1979): The effect of high dose dexamethasone in children with severe closed head injury. A preliminary report. *Acta Neurochir.* 45, 225 - 236
43. Kaiser, H. (1987): *Cortisonderivate in Klinik und Praxis*, 8. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/New York
44. Kerscher-Habbaba, I. (1984): Die Therapie des Hirnödems mit Phenobarbital und Dexamethason im Experiment. Eine Untersuchung an Ratten nach Kälte-Hirntrauma. Inaug.-Diss., Würzburg
45. Klatzo, I., H. Wisniewski, O. Steinwall, E. Streicher (1967): Dynamics of Cold Injury Edema. In: Klatzo, I., F. Seitelberger (eds.): *Brain Edema*. Springer, Wien, 554 - 563
46. Kretschmer, H. (1983): Möglichkeiten und Grenzen der Intensivtherapie schwerer Schädel-Hirn-Verletzungen. *Akt. Traumatol.* 13, 139 - 144
47. Kretschmer, H. (1983): Prognose schwerer Schädel-Hirn-Verletzungen im Kindes- und Jugendalter. *Neuropediatrics* 14, 176 - 181
48. Kretschmer, H. (1985): *Akutbehandlung des Schädel-Hirn-Traumas*. Springer Berlin - Heidelberg - New York - Tokyo
49. Laggner, A.N., K. Lenz, W. Base, W. Druml, B. Schneeweiß, G. Grimm, G. Sommer, G. Kleinberger (1987): Einfluß von hochdosiertem Prednisolon auf das Lungenwasser bei Patienten mit nichtkardiogenem Lungenödem. *Wiener klin. Wochenschr.*, Jahrg. 99, 7, 245 - 249
50. Lanser, K., P. v. Wichert (1981): Akutes Lungenversagen - Schocklunge. *Internistische Welt* 4, 217 - 223
51. Little, J.R. (1976): Microvascular alterations and edema in focal cerebral ischemia. Dynamics of Brain Edema (Hsg. Pappius, H.M., W. Feindel). Springer Berlin - Heidelberg - New York, 236 - 243
52. McNeil, D.R. (1977): *Interactive Data Analysis*. John Wiley & Sons, New York
53. Meinig, G., K.W. Deisenroth et al. (1986): Dosis-Wirkungs-Beziehung von Dexamethason beim Kälte-läsion induzierten Hirnödem der Ratte. In: *Walter W., W. Krenkel (Hsg.): Jahrbuch der Neurochirurgie, Regensburg & Biermann, Münster*, 179 - 191
54. Meyr, P. (1988): Posttraumatische Dexamethasongaben beim Kälte-läsion induzierten Hirnödem der Ratte. Inaug.-Diss., Mainz
55. Möllmann, H.W., J. Barth, E.W. Schmidt, P. Rohdewald (1984): Schocklunge (ARDS): Glukokortikoi-de ? *Anästh. Intensivther. Notfallmed.* 19, 99 - 106
56. Neumüller, O.-A. (1983): *Römpps Chemie-Lexikon*, 8. Auflage, Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart, 1995 - 1996
57. Prosser, C.L. (1973): *Comparative animal physiology*. 3rd edition. Saunders, Philadelphia - London - Toronto
58. Reulen, H.J., H.G. Kreysch (1973): Measurement of Brain Tissue Pressure in Cold induced Cerebral Oedema. *Acta Neurochir.* 29, 29 - 40
59. Reulen, H.J., R. Graham, A. Fenske, M. Tsuyuma, I. Klatzo (1976): The role of tissue pressure and bulk flow in the formation and resolution of cold-induced edema. In: *Dynamics of Brain Edema* (Hsg: Pappius, H.M., W. Feindel) Berlin - Heidelberg - New York, 103 - 112

60. Sachs, L. (1968): Statistische Auswertungsmethoden, 1. Auflage. Springer Berlin - Heidelberg, 421
61. Schilling, L. (1983): Wirkung von Di-Natrium-Dexamethason-Phosphat und Di-Kalium-Triamcinolon-Acetonid-Phosphat auf das Hirnödem nach Kälteläsion. Inaug.-Diss., Mainz
62. Steinbereithner, K. (1976): Postoperative und posttraumatische Ateminsuffizienz. Chirurg 47, 171 - 176
63. Tönnis, W., R.A. Frowein, F. Loew, W. Grote, R. Hemmer, W. Klug, H. Finkemeyer (1968): Organisation der Behandlung schwerer Schädel-Hirn-Verletzungen. Thieme, Stuttgart
64. Tukey, J.W. (1977): Exploratory Data Analysis. Addison Wesley Publishing Company, Reading, Mass
65. Van der Merwe, C.J., A.F. Louw, D. Welthagen, H.S. Schoeman (1985): Adult respiratory distress syndrome in cases of severe trauma - the prophylactic value of methylprednisolone sodium succinate. Sout. Afr. Med. J. 67, 279
66. Vester, J.C. (1989): Dexamethason-Multicenter-Studie, 5. Zwischenbericht zum Stand der Studie, Pharmadesign GmbH, München
67. Walter, E. (1982): Standardinformation für Krankenhausapotheker, E. Merck, Darmstadt
68. Weilemann, L.S., K. Wessling, H. Schinzel, S. Schuster (1986): Der Einfluß von Cortison auf den Verlauf respiratorischer und klinischer Parameter bei Beatmungspatienten mit drohendem ARDS. Schweiz. med. Wschr. 116, 574 - 579
69. von Wichert, P. (1977): Therapeutische und prophylaktische Ansatzpunkte bei "Schocklunge". Dtsch. med. Wschr. 102, 444 - 445
70. Witzke-Gross, J., H.J. Gilfrich (1988): Therapie des Lungenödems. Inn. Med. 15, 220 - 222
71. Young, W., E.S. Flamm (1982): Effect of high-dose corticosteroid therapy on blood flow, evoked potentials, and extracellular calcium in experimental spinal injury. J. Neurosurg. 57, 667 - 673

L e b e n s l a u f

02.01. 1950	Geburt in Pahres bei Neustadt/Aisch als Sohn des Müllermeisters Walter Deininger und seiner Frau Henriette, geborene Loscher
1965 - 1960	Volksschule in Reinhardshofen
1960 - 1970	Friedrich-Alexander-Gymnasium in Neustadt/Aisch
Juni 1970	Reifeprüfung
1970 - 1971	Veterinärmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
1971 - 1977	Humanmedizin an der Maximilians-Universität Würzburg
Januar 1978	Staatsexamen in Würzburg
11.02. 1978	Heirat mit Margit Deininger, geb. Kerschbaum
1978/ 1980/ 1982	Geburt der Kinder: Daniela, Dietmar, Kathrin
16.04. 1978 - 16.04. 1979	Medizinalassistent an der chirurgi- schen Abt. des Kreiskrankenhauses Uffenheim
17.04. 1979	Approbation als Arzt
17.04. 1979 - 31.05. 1980	Assistenzarzt in der chirurg. Abt. des Kreiskrankenhauses Uffenheim
01.06. 1980 - 30.08. 1981	Bundeswehr: Sanitätsakademie in München, Vormusterungsarzt in Nürnberg, Truppenarzt in Roth
01.09. 1981 15.11. 1983	Assistenzarzt an der Inneren Abt. des Kreiskrankenhauses Münchberg
01.12. 1983 - 29.02. 1984	Weiterbildung bei Herrn Dr. med. Cabolet, Allgemeinarzt, Geiselwind
01.03. 1984 - 30.06. 1984	Praxisvertretung bei Herrn Dr. med. Ganzer, Allgemeinarzt, Nürnberg
09.05. 1984	Anerkennung als Allgemeinarzt durch die Bayerische Landesärztekammer
01.07. 1984 bis heute	Niedergelassener Allgemeinarzt in Nürnberg

